

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4409936号
(P4409936)

(45) 発行日 平成22年2月3日 (2010.2.3)

(24) 登録日 平成21年11月20日 (2009.11.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/48 (2006.01)

C O 7 D 215/48 C S P

C O 7 D 295/18 (2006.01)

C O 7 D 295/18 A

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

請求項の数 63 (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-501845 (P2003-501845)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月6日 (2002.6.6)
 (65) 公表番号 特表2004-532886 (P2004-532886A)
 (43) 公表日 平成16年10月28日 (2004.10.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/017821
 (87) 国際公開番号 W02002/098856
 (87) 国際公開日 平成14年12月12日 (2002.12.12)
 審査請求日 平成17年4月26日 (2005.4.26)
 (31) 優先権主張番号 60/296,498
 (32) 優先日 平成13年6月6日 (2001.6.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/163,742
 (32) 優先日 平成14年6月5日 (2002.6.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 300049958
 バイエル・シエーリング・ファーマ アク
 チエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

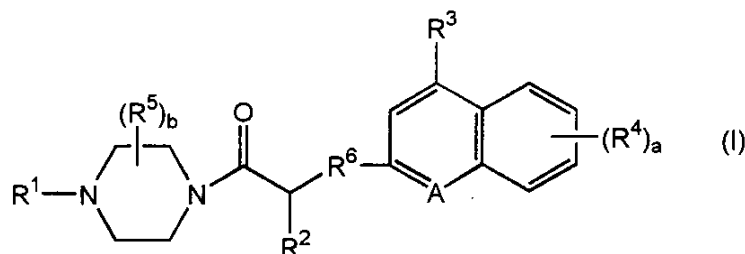
(54) 【発明の名称】 血小板アデノシンニリン酸受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



[式中、

a 及び b は、独立して 1 ~ 4 であり；

A は、=CH- 又は =N- であり；

R¹ は、アルコキシカルボニルであり；R² は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、(カルボキシアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル、テ

トラヒドロフラノニル、又は式- R_a-R_h （ここで、 R_a はアルキル基であり、そして R_h は炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から成る群から選択される1～5個のヘテロ原子からなる安定な3～15員環基である）の基であり；

R^3 は、アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、カルボキシアルコキシ、（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ、炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から成る群から選択される1～5個のヘテロ原子からなる安定な3～15員環基、テトラヒドロフラノニルオキシ、又は式- $O-R_a-R_h$ （ここで、 R_a はアルキル基であり、そして R_h は炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から成る群から選択される1～5個のヘテロ原子からなる安定な3～15員環基である）の基であり；

10

個々の R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、並びに式- $O-R_a-R_h$ （ここで、 R_a はアルキル基であり、そして R_h は炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から成る群から選択される1～5個のヘテロ原子からなる安定な3～15員環基である）の基から成る群から独立して選択され；

個々の R^5 は、水素、アルキル及びヒドロキシアルキルから成る群から独立して選択され；

20

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ 又は $-C(O)-N(R^7)-$ であり；

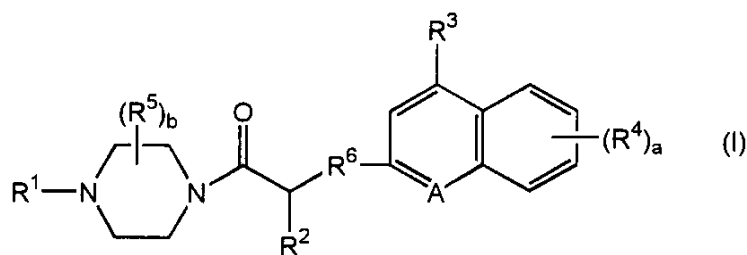
R^7 は、水素又はアルキルである]

で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項2】

下記式(I)：

【化2】



30

[式中、

aは、1又は2であり；

40

bは、1であり；

Aは、 $=N-$ であり；

R^1 は、アルコキシカルボニルであり；

R^2 は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

R^3 は、アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ、ヘテロシクリル、テトラヒドロフラノニルオキシ、又はヘテロシクリルアルコキシであり；

個々の R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロ

50

アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され；

R^5 は、水素、アルキル、又はヒドロキシアルキルであり；

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ であり；そして

R^7 は、水素、又はアルキルである]

で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

10

【請求項 3】

a は、1 又は 2 であり；

b は、1 であり；

A は、 $=N-$ であり；

R^1 は、アルコキシカルボニルであり；

R^2 は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

R^3 は、アルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、テトラヒドロフラノニルオキシ、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルコキシであり；

20

個々の R^4 は、水素、アルキル、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され；

R^5 は、水素、アルキル、又はヒドロキシアルキルであり；

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ であり；そして

R^7 は、水素である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、カルボキシアルキルである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

次の化合物：

30

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (オキシラニル) メトキシキノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (モルホリン - 4 - イル) キノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (1 - テトラゾール - 5 - イルエトキシ) キノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (テトラゾール - 5 - イル) メトキシキノリン；

40

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (4 - アミノカルボニルピペリジン - 1 - イル) キノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (3 - カルボキシピペリジン - 1 - イル) キノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (3 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - イル) キノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カ

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)キノリン;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-(2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(テトラゾール-5-イル)メトキシキノリン; 及び

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ)キノリン;

から成る群から選択された請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R²が、アルコキシカルボニルアルキルである請求項3記載の化合物。

【請求項7】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)オキシキノリン;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-(オキソラニル)メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ)キノリン;

40

から成る群から選択された請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R²が、ヘテロシクリルアルキルである請求項3記載の化合物。

【請求項9】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(イミダゾール-4-イル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(インドール-3-イル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(

50

1 - (カルボキシメチル) イミダゾール-4-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (テトラゾール-1-イル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (テトラゾール-1-イル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (テトラゾール-1-イル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4 - (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] アミノカルボニル-7-メチル-4 - (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

から成る群から選択された請求項8記載の化合物。

【請求項10】

aは、1又は2であり;

bは、1であり;

Aは、=N-であり;

R¹は、アルコキシカルボニルであり;

R²は、カルボキシアシル、アルコキシカルボニルアルキル、又はカルボキシアシルコキシカルボニルアルキルであり;

R³は、アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ、カルボキシアシルコキシ、又はカルボキシシクロアルコキシであり;

個々のR⁴は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアシルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアシル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアシルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、及びジアルキルアミノアルコキシから成る群から独立して選択され;

R⁵は、水素、アルキル、又はヒドロキシアシルであり;

R⁶は、-N(R⁷)-C(O)-であり;そして

R⁷は、水素、又はアルキルである請求項2記載の化合物。

【請求項11】

R³は、アルコキシカルボニルアルコキシであり;

個々のR⁴は、水素、アルキル、又はハロであり;そして

R⁵は、水素である請求項10記載の化合物。

【請求項12】

次の化合物:

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (メトキシカルボニル) メトキシキノリン;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1-メチル-1 - (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) -2-メチルプロポキシ) キノリン; 10

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1-メチル-1- (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-メチル-1- (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; 20

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) プロポキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) -2-メチルプロポキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1-メチル-1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; 及び 30

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-メチル-1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン;

から成る群から選択された請求項11記載の化合物。

【請求項13】

R³は、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ又はアミノカルボニルシクロアルコキシであり;そして

R⁵は、水素である請求項10記載の化合物。

【請求項14】

次の化合物:

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; 40

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (50

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;

50

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メトキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチルチオ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (メトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

から成る群から選択された請求項13記載の化合物。

【請求項15】

R³は、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル又はカルボキシアルコキシであり; そして

R⁵は、水素である請求項10記載の化合物。

【請求項16】

次の化合物:

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (カルボキシ) メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (カルボキシ) メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (カルボキシ) メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-カルボキシ-2, 2-ジメチルプロポ

10

20

30

40

50

キシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシエトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシ) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ) エトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(カルボキシ) エトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシプロポキシ) キノリン;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシ-2-メチルプロポキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン;

から成る群から選択された請求項15記載の化合物。

【請求項17】

R³は、カルボキシシクロアルコキシであり; そして

R⁵は、水素である請求項10記載の化合物。

30

【請求項18】

個々のR⁴は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル及びジアルキルアミノアルキルから成る群から独立して選択される請求項17記載の化合物。

【請求項19】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-8-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

50

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-

50

カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

から成る群から選択された請求項18記載の化合物。

【請求項20】

個々のR⁴は、シアノ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、及びジアルキルアミノから成る群から独立して選択される請求項17記載の化合物。

50

【請求項 21】

次の化合物：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-ニトロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-シアノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-シアノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-ニトロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

から成る群から選択された請求項20記載の化合物。

【請求項 22】

個々のR⁴は、アルコキシ、アラルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アルキルチオ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ及びジアルキルアミノアルコキシから成る群から独立して選択される請求項17記載の化合物。

【請求項 23】

次の化合物：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ベンジルオキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-n-プロポキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(カルボキシ)メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ジエチルアミノ)エトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-(ベンジルオキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-ヒドロキシ-4-(1-カルボキシシクロブ

10

20

30

40

50

トー１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－（カルボキシ）メトキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－エトキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－メトキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－（１－メチルエトキシ）－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－７－（トリフルオロメトキシ）－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－トリフルオロメトキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６，７－ジメトキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－７－ヒドロキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；及び

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－メチルチオ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

から成る群から選択された請求項22記載の化合物。

【請求項 2 4】

個々のR⁴は、水素、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及びアルキルカルボニルから成る群から独立して選択される請求項17記載の化合物。

【請求項 2 5】

次の化合物：

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－２－カルボキシエチル〕アミノカルボニル－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシブチル〕アミノカルボニル－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－６－カルボキシ－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－７－アセチル－４－（１－カルボキシシクロブト－１－オキシ）キノリン；

２－〔１－（４－（エトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）カルボニル－３－カ

10

20

30

40

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-エトキシカルボニル-4-(1-カルボキシクロプト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-アセチル-4-(1-カルボキシクロプト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-カルボキシ-4-(1-カルボキシクロプト-1-オキシ)キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-アミノカルボニル-4-(1-カルボキシクロプト-1-オキシ)キノリン;

10

から成る群から選択された請求項24記載の化合物。

【請求項26】

R³は、アルコキシであり;そして

R⁵は、水素である請求項10記載の化合物。

【請求項27】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-4-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニルブチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-4-カルボキシブチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] [メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(メトキシカルボニル)ペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(カルボキシ)ペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カ

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-メトキシキノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項26記載の化合物。

【請求項28】

R³は、アルコキシであり;そして

R⁵は、アルキル又はヒドロキシアルキルである請求項10記載の化合物。

【請求項29】

次の化合物:

2-[1-(2-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(2-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(2-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(2-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 及び

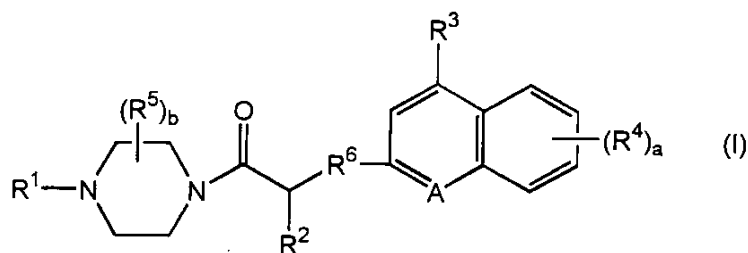
2-[1-(3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項28記載の化合物。

【請求項30】

下記式(I):

【化3】



a は、1 又は 2 であり；

b は、1 であり；

A は、=N- であり；

R¹ は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルコキシアルコキシアルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルカルボニルであり；

R² は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル、及び (カルボキシアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキルであり；

R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジ (アルコキシカルボニル) アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ (カルボキシ) アルコキシ、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルコキシ、(ジアルキルアミノ) (カルボキシ) アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アルコキシ、(シクロアルキル) (カルボキシ) アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、(ジアルキルアミノカルボニルアルキル) (アルキル) アミノ、(カルボキシアルキル) (アルキル) アミノ、(ヒドロキシアルキル) (アルキル) アミノ、(ジアルキルアミノアルキル) (アルキル) アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニル、モノ (カルボキシアルキル) アミノカルボニル、モノ (ジ (アルコキシカルボニル) アルキル) アミノカルボニル、モノ ((アルコキシカルボニル) (カルボキシ) アルキル) アミノカルボニル、モノ (ジカルボキシアルキル) アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ (カルボキシアルキル) アミノカルボニルアルコキシ、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニル シクロアルコキシ、及びアミノカルボニルシクロアルコキシであり；

個々の R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ (アルキルカルボニル) アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され；

個々の R⁵ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され；

R⁶ は、-N(R⁷)-C(O)- であり；そして

R⁷ は、水素、アルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルである

]

で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項 3 1】

R³は、水素又はアルコキシであり；

個々のR⁴は独立して、水素、ハロ又はカルボキシアシルアミノであり；

R⁵は、水素又はアルキルであり；そして

R⁷は、水素又はアルキルである請求項30記載の化合物。

【請求項 3 2】

R¹は、水素、アルキル、アラルキル、カルボキシアシル又はアルコキシカルボニルアルキルである請求項31記載の化合物。 10

【請求項 3 3】

次の化合物：

2－〔（ピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔（2－メチル－4－（4－フルオロベンジル）ピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔（2－メチル－4－ベンジルピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔（4－ベンジルピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン； 20

2－〔（4－エチルピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔（4－（1，1－ジメチルエトキシ）カルボニルメチルピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔（4－（カルボキシメチル）ピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔（4－メチルピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔1－（ピペラジン－1－イル）カルボニル－3－（メトキシカルボニル）プロピル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；及び 30

2－〔1－（2－メチル－4－（ベンジル）ピペラジン－1－イル）カルボニル－3－（1，1－ジメチルエトキシカルボニル）プロピル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

から成る群から選択された請求項32記載の化合物。

【請求項 3 4】

R¹は、アリールである請求項31記載の化合物。

【請求項 3 5】

次の化合物：

2－〔（4－（2－メチル－5－クロロフェニル）ピペラジン－1－イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン； 40

2－〔1－（4－（3－メチルフェニル）ピペラジン－1－イル）カルボニル－3－（1，1－ジメチルエトキシカルボニル）プロピル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔1－（4－（3－メチルフェニル）ピペラジン－1－イル）カルボニル－3－カルボキシプロピル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔1－（4－（3－クロロフェニル）ピペラジン－1－イル）カルボニル－3－（1，1－ジメチルエトキシカルボニル）プロピル〕アミノカルボニル－4－メトキシキノリン；

2－〔1－（4－（3－メチルフェニル）－3－メチルピペラジン－1－イル）カルボ 50

ニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-メチル-4-(3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[3-メチル-4-(3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 及び

2-[4-(3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項34記載の化合物。

【請求項36】

R¹が、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルカルボニルである請求項31記載の化合物。

【請求項37】

次の化合物:

2-[1-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(2-ヒドロキシ-3-クロロピリジン-5-イル) カルボニルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(2-メチルプロピル)-4-(フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピペリジン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(フラン-2-イル) カルボニルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(チエン-2-イル) カルボニルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

10

20

30

40

50

2-[(4-(モルホリン-4-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;及び

2-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項36記載の化合物。

【請求項38】

R¹が、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル又はアルコキシカルボニルアミノカルボニルである請求項31記載の化合物。

【請求項39】

次の化合物:

2-[1-(4-((1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-((1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-((1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-((1-メチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-((n-プロピル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-((n-ブチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-((n-ヘキシル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-((n-ペンチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;及び

2-[(4-((エトキシカルボニル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項38記載の化合物。

【請求項40】

R¹が、アルキルカルボニル、アルコキシアルコキシアルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、又はハロアルコキシカルボニルである請求項31記載の化合物。

【請求項41】

次の化合物:

2-[(4-(トリクロロメトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(1-クロロエトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(フェノキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]ア

10

20

30

40

50

ミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-カルボキシエチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(5-(エトキシカルボニル)ペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(5-カルボキシペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-アセトアミドフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-メトキシカルボニルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(3-ブロモフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-エチルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-n-プロピルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-n-ブチルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(フェノキシメチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2,2-ジメチルプロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(n-プロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(n-ペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-フェニルシクロプロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(n-ブチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2-[(4-(3-トリフルオロメトキシフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

から成る群から選択された請求項40記載の化合物。

【請求項42】

下記式(I)：

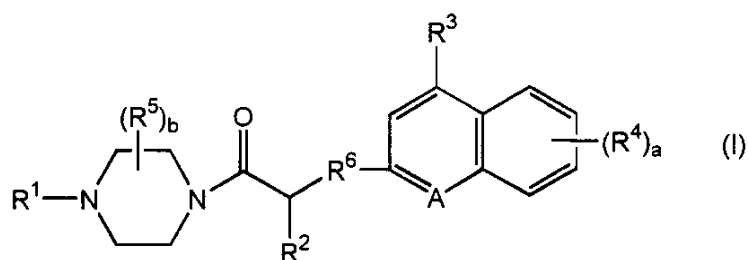
10

20

30

40

【化 4】



10

〔式中、

a は、1 又は 2 であり；

b は、1 であり；

A は、=N- であり；

R¹ は、アルコシカルボニルであり；

R² は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコシカルボニルアルキルチオアルキル、（カルボキシ）（ヒドロキシ）アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、（アルコシカルボニルアルキル）（アルキル）アミノカルボニルアルキル、又は（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノカルボニルアルキルであり；

20

R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルコキシ、ジ（アルコシカルボニル）アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ（カルボキシ）アルコキシ、（カルボキシ）（ヒドロキシ）アルコキシ、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコシカルボニルアルケニルオキシ、（シクロアルキル）（アルコシカルボニル）アルコキシ、（シクロアルキル）（カルボキシ）アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、（ジアルキルアミノカルボニルアルキル）（アルキル）アミノ、（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ヒドロキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ジアルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ（アルコシカルボニルアルキル）アミノカルボニル、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、モノ（ジ（アルコシカルボニル）アルキル）アミノカルボニル、モノ（（アルコシカルボニル）（カルボキシ）アルキル）アミノカルボニル、モノ（ジカルボキシアルキル）アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、モノ（アルコシカルボニルアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコシカルボニルシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ又はテトラヒドロフラノニルオキシであり；

30

40

個々の R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリル

50

アルコキシから成る群から独立して選択され；

個々のR⁵は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され；

R⁶は、-N(R⁷)-C(O)-であり；そして

R⁷は、水素、アルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルである

]

で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項 4 3】

R²は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル又はアルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキルであり；そして

R³は、アルキル、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジ（アルコキシカルボニル）アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ（カルボキシ）アルコキシ、（カルボキシ）（ヒドロキシ）アルコキシ、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、（シクロアルキル）（アルコキシカルボニル）アルコキシ、（シクロアルキル）（カルボキシ）アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、（ジアルキルアミノカルボニルアルキル）（アルキル）アミノ、（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ヒドロキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ジアルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニル、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、モノ（ジ（アルコキシカルボニル）アルキル）アミノカルボニル、モノ（（アルコキシカルボニル）（カルボキシ）アルキル）アミノカルボニル、モノ（ジカルボキシアルキル）アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ又はテトラヒドロフラノニルオキシである請求項42記載の化合物。

【請求項 4 4】

次の化合物：

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(エトキシカルボニル)メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(カルボキシ)メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(アミノカルボニル)メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル)メトキシカルボニルプロピル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル)メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(エトキシカルボニル)プロポキシ)キノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-カルボキシプロピル)キノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(エトキシカルボニル)プロプ-2-エン-1-オキシ)キノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミ

10

20

30

40

50

ノカルボニル-4-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)オキシキノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロポキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)メトキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(カルボキシ)メトキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシエトキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(カルボキシ)プロプ-1-エン-1-オキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(メトキシカルボニル)プロポキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ)プロポキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(カルボキシ)エトキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;
 2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ)シクロブト-1-オキシ)キノリン;
 2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(トリフルオロメチル)スルホニルアミノ]プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;及び
 2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(トリフルオロメチル)スルホニルアミノ]プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

10

20

30

から成る群から選択された請求項43記載の化合物。

【請求項45】

R²は、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、又は(カルボキシアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキルであり;そして

40

R³は、水素、ヒドロキシ、又はアルコキシである請求項42記載の化合物。

【請求項46】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(2-クロロベンジルオキシ)カルボニル]アミノペンチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(ベンジルオキシカルボニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

50

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (ベンジルオキシ) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-5-アミノペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (ベンジルオキシカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- ((カルボキシ) メチル) アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- ((メトキシカルボニル) メチル) チオエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (カルボキシメチル) チオエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- ((カルボキシメチル) アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- ((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) メチル) アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- ((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) メチル) (メチル) アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- ((カルボキシ) メチル) (メチル) アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (カルボキシ) メトキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-5-ニトロキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-5-アミノキノリン; 及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メチルスルホニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項45記載の化合物。

【請求項47】

R²が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はヒドロキシアルキルであり;そして

10

20

30

40

50

R³が、水素、ヒドロキシ又はアルコキシである請求項42記載の化合物。

【請求項48】

次の化合物：

2-[(4-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(3-メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-メチルプロポキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(メトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-フェニルエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-メチルプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(メトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-ヒドロキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン；

2-[(3-(ベンジルオキシ) カルボニル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(3-カルボキシ-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] (カルボキシメチル) アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(4-カルボキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2, 4-ジ(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-カルボキシ-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-n-プロポキシキノリン；

2-[(3-(メトキシカルボニル) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(3-(カルボキシ) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1-(4-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1-(4-カルボキシフェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-(メトキシカルボニル) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン

10

20

30

40

50

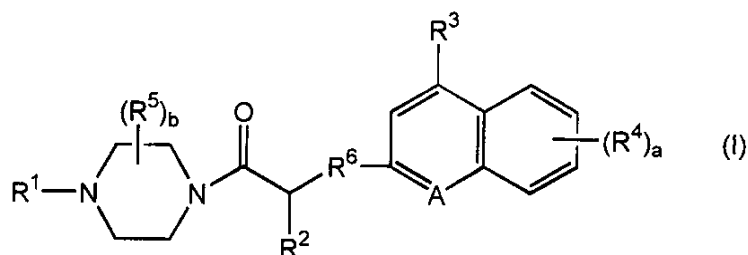
- 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [(2 - (カルボキシ)メチル-4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-1 - (4 - (カルボキシメトキシ)フェニル)メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (2 - (エトキシカルボニル)メトキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (2 - カルボニルフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (2 - (カルボキシ)メトキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (3 - (エトキシカルボニル)メトキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (3 - (カルボキシ)メトキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (3 - カルボキシフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;
 2 - [(4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニルキノリン;
 2 - [(4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン;
 2 - [(4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 及び
2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン-1 - イル) カルボニル-2 - (4 - (1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニルフェニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

から成る群から選択された請求項47記載の化合物。

【請求項49】

下記式 (I) :

【化5】



[式中、

a は、1 又は 2 であり；

b は、1 であり；

A は、=N- であり；

R¹ は、水素又はアルコキシカルボニルであり；

R² は、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

R³ は、水素、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ジ（アルコキシカルボニル）アルコキシ、ジ（カルボキシ）アルコキシ、（カルボキシ）（ヒドロキシ）アルコキシ、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、（シクロアルキル）（アルコキシカルボニル）アルコキシ、（シクロアルキル）（カルボキシ）アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、（ジアルキルアミノカルボニルアルキル）（アルキル）アミノ、（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ヒドロキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ジアルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニル、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、モノ（ジ（アルコキシカルボニル）アルキル）アミノカルボニル、モノ（（アルコキシカルボニル）（カルボキシ）アルキル）アミノカルボニル、モノ（ジカルボキシアルキル）アミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、又はモノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニルアルコキシであり；

個々の R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され；

個々の R⁵ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され；

R⁶ は、-N(R⁷)-C(O)- であり；そして

R⁷ は、水素、アルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルである

]

で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項 50】

R³ が、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、又はアルキルチオである請求項 49 記載の化合物。

【請求項 51】

次の化合物：

2 - [1 - (ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-8-メトキシ-4-ヒドロキシキノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-メトキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-5-ニトロキノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (

メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(3, 4, 4-トリフルオロブト-3-エン-1-オキシ) キノリン;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3, 4, 4-トリフルオロブト-3-エン-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(2-ヒドロキシエトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(メチルチオ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-(メチルチオ) キノリン;

20

から成る群から選択された請求項50記載の化合物。

【請求項52】

R³が、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニル、ジ(アルコキシカルボニル) アルコキシ、ジ(カルボキシ) アルコキシ、(カルボキシ)(ヒドロキシ) アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ) アルコキシ、シアノアルコキシ、(シクロアルキル)(アルコキシカルボニル) アルコキシ、(シクロアルキル)(カルボキシ) アルコキシ、カルボキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ(カルボキシアルキル) アミノカルボニルアルコキシ、又はモノ(アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニルアルコキシである請求項49記載の化合物。

30

【請求項53】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-ヒドロキシ-1-カルボキシプロポキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(シアノメトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1-シアノエトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(

50

メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(ベンジルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(ベンジルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシ) メチルアミノ) カルボニル メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシ-3-(ジエチルアミノ) プロポキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-カルボキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1, 1-ジ(エトキシカルボニル) メトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1, 1-ジ(カルボキシ) メトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(2-カルボキシエチル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-シクロヘキシル-1-カルボキシメトキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-シクロヘキシル-1-(メトキシカルボニル) メトキシ) キノリン;

から成る群から選択された請求項52記載の化合物。

【請求項54】

R³が、モノ(アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニル、モノ(カルボキシアルキル) アミノカルボニル、モノ(ジ(アルコキシカルボニル) アルキル) アミノカルボニル、モノ(アルコキシカルボニル) (カルボキシ) アルキル) アミノカルボニル、又はモノ(ジカルボキシアルキル) アミノカルボニルである請求項49記載の化合物。

【請求項55】

次の化合物:

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニルメチル) アミノカルボニルキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル) アミノカルボニルキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル) アミノカルボニルキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(

10

20

30

40

50

1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- [(1- (メトキシカルボニルメチル) -3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) アミノカルボニル] キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- [(1-カルボキシ-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) アミノカルボニル] キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- [(1- (メトキシカルボニル) -3-カルボキシプロピル) アミノカルボニル] キノリン; 及び

10

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- [(1, 3-ジカルボキシプロピル) アミノカルボニル] キノリン;

から成る群から選択された請求項54記載の化合物。

【請求項56】

R³が、(ジアルキルアミノカルボニルアルキル) (アルキル) アミノ、(カルボキシアリル) (アルキル) アミノ、(ヒドロキシアリル) (アルキル) アミノ、(ジアルキルアミノアルキル) (アルキル) アミノ、又はカルボキシアリルアミノである請求項49記載の化合物。

【請求項57】

20

次の化合物:

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5- (カルボキシメチル) アミノキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- ((ジメチルアミノ) カルボニルメチル) (メチル) アミノキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (カルボキシメチル) (メチル) アミノキノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (メチル) (2-ヒドロキシエチル) アミノキノリン;

30

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (メチル) (2- (ジメチルアミノ) エチル) アミノキノリン; 及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (カルボキシメチル) アミノキノリン;

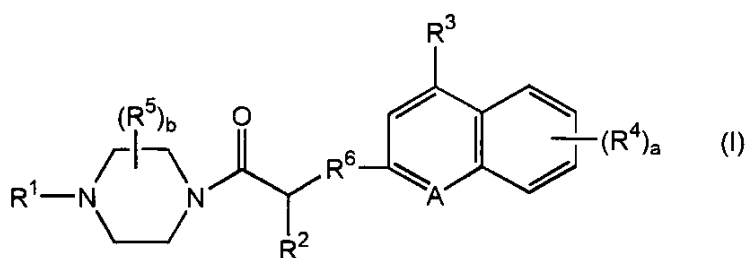
から成る群から選択された請求項56記載の化合物。

【請求項58】

下記式(I):

40

【化 6】



10

〔式中、

a は、1 又は 2 であり；

b は、1 であり；

A は、=CH- であり；

R¹ は、アルコキシカルボニルであり；R² は、水素、カルボキシアシル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；R³ は、水素であり；個々の R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びヒドロキシから成る群から独立して選択され；

20

R⁵ は、水素であり；R⁶ は、-N(R⁷)-C(O)- であり；そしてR⁷ は、水素又はアルキルである〕で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項 59】

次の化合物：

2-〔1-〔4-（エトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）カルボニル-3-（ベンジルオキシカルボニル）プロピル〕アミノカルボニルナフタレン；

2-〔1-〔4-（エトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニルナフタレン；及び

30

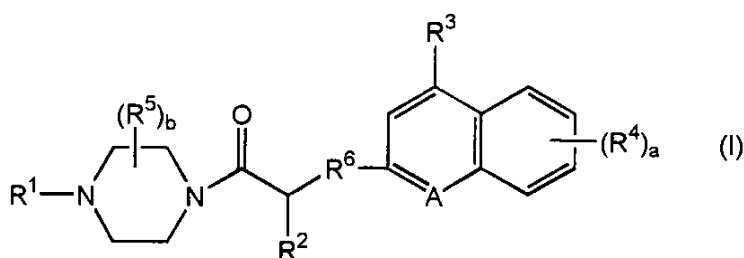
2-〔（4-（エトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）カルボニルメチル〕アミノカルボニルナフタレン；

から成る群から選択された請求項58記載の化合物。

【請求項 60】

下記式 (I)：

【化 7】



40

〔式中、

a は、1 であり；

b は、1 であり；

50

Aは、=CH-又は=N-であり；

R¹は、アルコシカルボニルであり；

R²は、水素、アラルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、アルコシカルボニルアルキル又はテトラヒドロフラノニルであり；

R³は、水素、アルコシ又はカルボキシアルコシであり；

個々のR⁴は、水素、ヒドロキシ、カルボキシアルコシ、又はアルコシカルボニルアルコシであり；

R⁵は、水素であり；

R⁶は、-C(O)-N(R⁷)-であり；そして

R⁷は、水素、アルキル、又はカルボキシアルキルである]

で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩。

10

【請求項61】

次の化合物：

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(エトキシカルボニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシエチル)カルボニル]アミノナフタレン；

20

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(3-(メトキシカルボニル)フェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(3-カルボキシフェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-1-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)メチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシブチル)カルボニル]アミノナフタレン；

30

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(4-カルボキシフェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノ-5-ヒドロキシナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノ-4-メトキシナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノ-5-(カルボキシメトキシ)ナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノ-5-(3-(エトキシカルボニル)プロポキシ)ナフタレン；

40

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノ-5-(3-カルボキシプロポキシ)ナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノ-4-(カルボキシメトキシ)ナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル][カルボキシメチル]アミノナフタレン；及び

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル][カルボキシメチル]アミノ-4-メトキシナフタレン；

から成る群から選択された請求項60記載の化合物。

50

【請求項 6 2】

次の化合物：

2-[1-(3-ベンジル-4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(3-(4-ヒドロキシベンジル)-4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(n-プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2,5-ジブロモフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2-[(4-(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

から成る群から選択された請求項30記載の化合物。

【請求項 6 3】

次の化合物：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-ジ(アセチル)アミノキノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-アセトアミドキノリン；

から成る群から選択された請求項49記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野：

本発明は、ピペラジン誘導体類、血小板アデノシン二リン酸受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物及びそれらの調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血小板は、止血の維持、及び血栓症及び血栓塞栓症の病因において、凝固及びフィブリン溶解システムと相互作用する。血小板は、損傷を受けた血管組織に急速に付着し、そして止血及び創傷治療の促進を目的とする、種々のプロトロンビン、走化性及びミトゲン因子を放す。血小板はまた、心血管疾患を有する患者において死及び疾病の共通する原因である動脈血栓症において重要な役割を演じる。血小板インヒビターは、冠動脈、大脳及び末梢血管疾患を有する患者における動脈血栓症の二次予防のために都合良く使用されて来た。

【0003】

血小板は、von Willebrand因子(vWf)及びコラーゲンに結合することによって、血管壁損傷の後、暴露された内皮下層に付着する。これは、ディスク形状から、偽足を有する丸形に形状の血小板変化を誘発し、血小板付着及び凝集を強制する。血小板凝集についての最終の共通する経路は、フィブリンノーゲン受容体(GPIIb-IIIa)の活性化である。結果として、血漿に存在するダイマーフィブリンノーゲン分子が結合し、そして凝集体を形成するために血小板を一緒に結合する。

【0004】

活性化された血小板は、それらの顆粒含有物を分泌し、この多くは血液細胞、例えば血小板自体及び内皮に対して直接的に作用する。血小板は、数種類の分泌顆粒を含む。濃い顆粒は、アデノシン二リン酸(“ADP”)、アデノシン三リン酸(“ATP”)及びセロトニンを含む。α-顆粒は、いくつかの血小板-特異的タンパク質(血小板第4因子及びβ-トロンボグロブリン)、成長因子(PDGF, TGF-β, EGF及びECGF)及び凝固因子(フィブリンノーゲン、第V因子及びvWf)を含む。血小板はまた、生物学的活性アラキドン酸生成物

も分泌する。シクロオキシゲナーゼ生成TxAxの不可逆的不活性化を通してアスピリンにより阻害される。

【0005】

多くの刺激物、例えばトロンビン、コラーゲン、ADP及びトロンボキサンA₂ (TxA₂) は、それらの細胞表面受容体に結合することによって血小板を活性化する。それらの受容体のほとんどは、G-タンパク質-結合された受容体である。G-タンパク質の活性化は、血小板活性化における必須現象であることが示されている。例えば、Gg⁺/マウスからの血小板は、トロンビン、コラーゲン、ADP又はTxA₂に反応して凝集しない (Ofemans, S. など., Nature (1998), Vol. 389, No. 11, pp. 183-185)。多くの下流のシグナル化現象、例えばホスホリパーゼC (PLC) 及びタンパク質キナーゼCの活性化、細胞内カルシウム濃度の上昇、cAMPレベルの低下及びチロシンリン酸化が誘発される。

10

【0006】

ADPは血小板化において中枢役割を演じる。ADPは、血小板の一次凝集を引き起こすのみならず、また他のアゴニスト、例えばトロンビン及びコラーゲンによる活性化に続いての二次凝集に対しても反応できる。血小板濃顆粒において非常に高い濃度で含まれる場合、ADPは、血小板が血小板凝集を強化するために活性化される場合、開放される。ADP-誘発された血小板活性化は、正常な止血の維持において重要な役割を演じる。いくつかの先天性出血障害は、低められた数の血小板ADP受容体、及びADP-誘発された血小板凝集の欠失に連結されて来た。ヌクレオチドの貯蔵の欠陥及び/又は血小板濃顆粒からのそれらの分泌の欠陥のためである、“貯蔵不良疾患”と有する患者は、ADPによる増幅効果の不在のためにコラーゲン及び他の刺激に反応して血小板凝集を害して来た。

20

【0007】

ADP-誘発された血小板活性化はまた、血栓の開始及び進行において重要な役割を演じる。ADPの投与は、ラット及びマウス腸間膜小静脈において血栓を誘発することが知られている。対照的に、ADP-除去酵素は、コラーゲン上への血小板沈着を劇的に減じ、そしてラット腸間膜小動脈及び小静脈におけるレーザー誘発された血栓を阻害することが示されており、このことは、ADPが血栓形成における血小板レクルートメントの仲介において役割を演じる理論を支持する。血小板におけるいくつかのADP-誘発された初期シグナル化現象が記載されている。それらは、細胞質カルシウムの一時的な上昇、G₁₂の活性化を通してのアデニル酸シクラーゼの阻害、Na⁺/K⁺交換を活性化することによる細胞質ゾルpHの上昇、及びタンパク質キナーゼCに関係なく、フィブリノーゲンのための血小板結合部位の暴露を包含する。それらのシグナル化現象は集学的には、血小板凝集に寄与するが、個々の特定の役割が進行する調査の対象になる。

30

【0008】

ADP-誘発された血小板活性化の現在のモデルは、G-タンパク質結合されたプリン受容体を包含し、その1つは、ホスホリパーゼC経路 (P2Y₁) の活性化に結合され、そして他はアデニル酸シクラーゼ (P2Y_{AC}) の阻害に結合される。P2Y_{AC}は、いくつかの理由のために血小板ADP受容体アンタゴニストのための最良の標的物である。第1に、P2Y_{AC}は優先的に血小板特異的である。第2に、それは、ADP-誘発された凝集のために必要とされる。第3に、それは、トロンビン又はコラーゲン-誘発された凝集の維持において重要な役割を演じる。

40

【0009】

最終的に、それは、抗-凝集薬剤、例えばClopidogrel及びTicipidineのための分子標的物である。それらの両薬剤は、種々の血栓モデルにおいて効果的であることが示されている。しかしながら、Clopidogrelは、作用の遅い開始を伴って、血小板凝集の不可逆的インヒビターであることが示されている。同様に、ADP-誘発された血小板凝集のための有能なアンタゴニストである、ATPアンタゴニスト、AR-C67085及びAR-C69931MXはまた、血栓モデルにおいて効果的であることが示されており、そして現在、臨床学的研究にある。すべてのそれらの発見は、ADPが動脈血栓形成の決定的メディエーター及び従って、抗血栓介入のための卓越した標的物である。

50

【0010】

現在の経口血小板インヒビター、例えばアスピリン、Clopidogrel及びTiclopidineの性質が比較される場合、比較的安全ではあるが、現在の経口血小板インヒビターは、血管疾患を有する患者における血栓合併症の予防において適度に効果的であることが明らかになっている。従って、有能な、選択的、可逆的な経口活性血小板ADP受容体 (P2Y_{AC}) インヒビターについての必要性がこの分野において存在することが明白である。

【発明の開示】

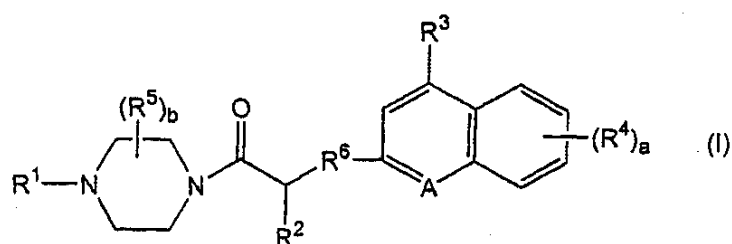
【0011】

本発明の化合物は、血小板ADP受容体、すなわちP2Y_{AC}のアンタゴニストであり、そして従って、血栓活性により特徴づけられる疾病状態の処理において有用であり、そして血栓の処理及び予防において抗血栓剤として有用である。従って、1つの観点においては、本発明は、下記一般式 (I) :

10

【0012】

【化1】



20

【0013】

[式中、a 及び b は、独立して 1 ~ 4 であり；

A は、=CH- 又は =N- であり；

R¹ は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルコキシアルコキシアルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコシカルボニルアルキルカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルコシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、アルコシカルボニルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルカルボニルであり；

30

【0014】

R² は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコシカルボニルアルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アラルコシカルボニルアルキル、カルボキシアルコシカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルコシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコシカルボニルアミノアルキル、アルコシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコシカルボニルアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル、(カルボキシアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル、テトラヒドロフラノニル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

40

【0015】

R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルコキシ、ジ (アルコシカルボニル) アル

50

コキシ、カルボキシアルコキシ、ジ（カルボキシ）アルコキシ、（カルボキシ）（ヒドロキシ）アルコキシ、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、（シクロアルキル）（アルコキシカルボニル）アルコキシ、（シクロアルキル）（カルボキシ）アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、（ジアルキルアミノカルボニルアルキル）（アルキル）アミノ、（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ヒドロキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ジアルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニル、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、モノ（ジ（アルコキシカルボニル）アルキル）アミノカルボニル、モノ（（アルコキシカルボニル）（カルボキシ）アルキル）アミノカルボニル、モノ（ジカルボキシアルキル）アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルキル、アミノカルボニルシクロアルコキシ、ヘテロシクリル、テトラヒドロフラノニルオキシ、又はヘテロシクリルアルコキシであり；

10

【0016】

個々の R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され；

20

【0017】

個々の R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され；

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ 又は $-C(O)-N(R^7)-$ であり；

30

R^7 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルである]で表される、単一の立体異性体としての化合物、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物；又は医薬的に許容できるその塩から成る群から選択された化合物に向けられる。

【0018】

もう1つの観点においては、本発明は、上記に定義されるような式(I)の化合物及び医薬的に許容できる賦形剤を含んで成る、血栓活性により特徴づけられる疾病状態を有する哺乳類の処理において有用な医薬組成物に向けられる。

もう1つの観点においては、本発明は、治療的有効量の上記に定義されるような式(I)の化合物を、血栓活性により特徴づけられる疾病状態を有する哺乳類に投与することを含んで成る、前記疾病状態の処理方法に向けられる。

40

【発明を実施するための最良の形態】**【0019】**

定義：

本明細書において使用される場合、特にことわらない限り、次の用語は、示される意味を有する。

“アルキル”とは、炭素原子及び水素原子のみから成り、不飽和を含まず、1～8個の炭素原子を有し、そして単結合により分子の残りに結合される、直鎖又は枝分かれ鎖の炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、 n -ブチル、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（ t -ブチル）及び同様のものを言

50

及する。特にことわらない限り、本明細書においては、置換がアルキル基のいずれかの炭素上に存在する飽和アルキル又はアルケニル基を含む、下記で定義されるような基であることが理解される。

【0020】

“アルキルカルボニル”とは、式-C(0)-Ra（式中、Raは上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばアセチル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル及び同様のものを言及する。

“アルキルカルボニルアミノ”とは、式-N(H)-C(0)-Ra（式中、Raは上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばアセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ及び同様のものを言及する。

10

“アルキルチオ”とは、式-S-Ra（式中、Raは上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ及び同様のものを言及する。

【0021】

“アルキルスルホニル”とは、式-S(0)₂Ra（式中、Raは上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル及び同様のものを言及する。

“アルキルスルホニルアルキル”とは、式-Ra-S(0)₂-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルスルホニルメチル、2-メチルスルホニルエチル、2-エチルスルホニルプロピル及び同様のものを言及する

20

“アルケニル”とは、炭素及び水素のみから成り、少なくとも1つの二重結合を有し、そして2-8個の炭素原子を有する、直鎖又は枝分かれ鎖の1価又は2価の基、例えばエステル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1, 4-ジエニル及び同様のものを言及する。

【0022】

“アルコキシ”とは、式-ORa（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソ-プロポキシ）n-ブトキシ、n-ペントキシ、1, 1-ジメチルエトキシ（t-ブトキシ）及び同様のものを言及する。

30

“アルコキシカルボニル”とは、式-C(0)ORa（式中、Raは上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル及び同様のものを言及する。

“アルコキシカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(0)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記で定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメチル、（1, 1-ジメチルエトキシ）カルボニルメチル、2-（メトキシカルボニル）エチル及び同様のものを言及する。

【0023】

“アルコキシカルボニルアミノカルボニル”とは、式-C(0)-N(H)-C(0)ORa（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルアミノカルボニル、エトキシカルボニルアミノカルボニル、n-プロポキシカルボニルアミノカルボニル及び同様のものを言及する。

40

“アルコキシカルボニルシクロアルコキシ”とは、式-O-Rc-C(0)ORa（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基であり、そしてRcは下記に定義されるようなシクロアルキル基である）で表される基、例えば1-メトキシカルボニルシクロブト-1-オキシ、1-エトキシカルボニルシクロブト-1-オキシ、1-n-プロポキシカルボニルシクロブトキシ及び同様のものを言及する。

【0024】

“アルコキシアルコキシアルキルカルボニル”とは、式-C(0)-Ra-O-Ra-O-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記二定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えば2

50

ー（エトキシ）エトキシメチルカルボニル、3－（2－（n－ブトキシ）エトキシ）プロピルカルボニル及び同様のものを言及する。

“アルコキシカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(O)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメチル、2－（エトキシカルボニル）エチル、2－（メトキシカルボニル）プロピル及び同様のものを言及する。

【0025】

“アルコキシカルボニルアルコキシ”とは、式-O-Ra-C(O)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメトキシ、2－（エトキシカルボニル）エトキシ、2－（メトキシカルボニル）プロ

10

ポキシ及び同様のものを言及する。
“アルコキシカルボニルアルケニルオキシ”とは、式-O-Rd-C(O)ORa（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基であり、そしてRdは上記に定義されるようなアルケニルである）で表される基、例えば2－（メトキシカルボニル）エチニルオキシ、3－（エトキシカルボニル）プロプー1－エニルオキシ及び同様のものを言及する。

【0026】

“アルコキシカルボニルアルキルカルボニル”とは、式-C(O)-Ra-C(O)ORa（式、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメチルカルボニル、2－（エトキシカルボニル）エチルカルボニル、2－（メトキシカルボニル）プロピルカルボニル及び同様のものを言及する。

20

“アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(O)-N(H)-Ra-C(O)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメチル、2－（エトキシカルボニル）エチルアミノカルボニルメチル、2－（2－（メトキシカルボニル）プロピルアミノカルボニル）プロピル及び同様のものを言及する。

【0027】

“アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル”とは、式-Ra-S-Ra-C(O)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメチルチオメチル、2－（エトキシカルボニル）エチルチオメチル、2－（2－（メトキシカルボニル）プロピルチオ）プロピル及び同様のものを言及する。

30

“アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(O)-O-Ra-C(O)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメトキシカルボニルメトキシ、2－（エトキシカルボニル）エトキシカルボニルメチル3－（2－（メトキシカルボニル）プロポキシカルボニル）プロピル、及び同様のものを言及する。

【0028】

“（アルコキシカルボニルアルキル）（アルキル）アミノカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(O)-N(Ra)-Ra-C(O)ORa（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えば（メトキシカルボニルメチル）（メチル）アミノカルボニルメチル、2－（（エトキシカルボニルメチル）（メチル）アミノカルボニル）エチル、及び同様のものを言及する。

40

“アミノ”とは、-NH₂基を言及する。

“アミノアルキル”とは、式-Ra-NH₂で表される基、例えばアミノメチル、2－アミノメチル、2－アミノプロピル及び同様のものを言及する。

“アミノカルボニル”とは、-C(O)NH₂基を言及する。

【0029】

“アミノカルボニルアルコキシ”とは、式-O-Ra-C(O)NH₂で表される基、例えばアミノカルボニルメトキシ、2－（アミノカルボニル）エトキシ、2－（アミノカルボニル）プロポキシ及び同様のものを言及する。

“アミノカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(O)NH₂で表される基、例えばアミノカル

50

ボニルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-(アミノカルボニル)プロピル、及び同様のものを言及する。

“アミノカルボニルシクロアルキル”とは、 $-O-Rc-C(=O)NH_2$ (式中、Rcは上記に定義されるようなシクロアルキル基である)で表される基、例えば1-(アミノカルボニル)シクロブトキシ、2-(アミノカルボニル)シクロヘキシル及び同様のものを言及する。

【0030】

“アリール”とは、フェニル又はナフチル基を言及する。本明細書において、特に断らない限り、用語“アリール”又は接頭語“ar-” (例えば、“アラルキル”におけるように)は、本明細書において定義されるようなヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、カルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ホルミル、アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びアミノアルキルから成る群から選択された1又は複数の置換基により任意に置換されたアリール基を意味する。 R^1 に関しては、好ましいアリール基は、ハロ及びアルキルから成る群から選択された1又は複数の置換基により任意に置換されたそれらの基である。 R^2 に関しては、好ましいアリール基は、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ及びアルコキシカルボニルアルコキシから成る群からそれぞれ選択された1又は複数の置換基により置換されたそれらの基である。

【0031】

“アラルキル”とは、式 $-RaRb$ (式中、Raは上記に定義されるようなアリール基、例えばベンジルにより置換される、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基を言及する。 R^1 に関しては、好ましいアラルキル基は、Rb基がハロ及びアルキルから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により任意に置換されているそれらの基である。 R^2 に関しては、好ましいアラルキル基は、Rb基がアルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、カルボキシアルコキシ、及びヒドロキシから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により任意に置換されているそれらの基である。 R^5 に関しては、好ましいアラルキル基は、Rb基が1又は複数のヒドロキシ基により任意に置換されているそれらの基である。

【0032】

“アリールオキシ”とは、式 $-ORb$ (式中、Rbは上記に定義されるようなアリール基である)で表される基、例えばフェノキシを言及する。

“アリールカルボニル”とは、式 $-C(=O)-Rb$ (式中、Rbは上記に定義されるようなアリール基である)で表される基、例えばフェニルカルボニル、(4-アセチルアミノフェニル)カルボニル、(2-メトキシフェニル)カルボニル及び同様のものを言及する。 R^1 に関しては、好ましいアリールカルボニル基は、Rb基がアセチルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシ、アルコキシ、及びアルキルから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基より任意に置換されているそれらの基である。

【0033】

“アリールスルホニル”とは、式 $-S(=O)_2-Rb$ (式中、Rbは上記に定義されるようなアリール基である)で表される基、例えばフェニルスルホニル、4-クロロフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル及び同様のものを言及する。 R^1 に関しては、好ましいアリールスルホニル基は、Rb基がハロ及びアルキルから成る基から独立して選択された1又は複数の置換基により任意に置換されているそれらの基である。

“アリールオキシカルボニル”とは、式 $-C(=O)ORb$ (式中、Rbは上記に定義されるようなアリール基である)で表される基、例えばフェノキシカルボニルを言及する。

“アリールオキシアルキルカルボニル”とは、式 $-C(=O)ORbRa$ (式中、Raは、上記に定義されるようなアリール基であるRbにより置換された、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばフェノキシメチルカルボニル、(2-フェノキシエチル)

カルボニル及び同様のものを言及する。

【0034】

“アラルコキシ”とは、式- ORe （式中、 Re は上記に定義されるようなアラキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシ、3-フェニルプロポキシ及び同様のものを言及する。

“アラルコキシ”とは、式- Ra-ORe （式中、 Ra は上記に定義されるようなルキル基であり、そして Re は上記に定義されるようなアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシメチル、2-（ベンジルオキシ）エチル、2-（ベンジルオキシ）プロピル及び同様のものを言及する。

“アラルコキシカルボニル”とは、式- C(=O)ORe （式中、 Re は上記に定義されるようなアラキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシカルボニル及び同様のものを言及する。

10

【0035】

“アラルコキシカルボニルアルキル”とは、式- Ra-C(=O)ORe （式中、 Ra は上記に定義されるようなルキル基であり、そして Re は上記に定義されるようなアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシカルボニルメチル、2-（ベンジルオキシカルボニル）エチル、3-（（ナフタレン-2-イル）オキシ）カルボニルプロピル及び同様のものを言及する。

“アラルコキシカルボニルアミノアルキル”とは、式- Ra-N(H)-C(=O)ORe （式中、 Ra は上記に定義されるようなルキル基であり、そして Re は上記に定義されるようなアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシカルボニルアミノメチル、2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル、2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピル及び同様のものを言及する。

20

【0036】

“カルボキシ”とは、 $-\text{C(=O)OH}$ 基を言及する。

“カルボキシアルキル”とは、式- Ra-C(=O)OH （式中、 Ra は、上記に示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル及び同様のものを言及する。

“カルボキシアルコキシ”とは、式- O-Ra-C(=O)OH （式中、 Ra は上記に示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばカルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、2-カルボキシプロポキシ及び同様のものを言及する。

30

“カルボキシアルキルカルボニル”とは、式- C(=O)-Ra-C(=O)OH （式中、 Ra は上記に示されるようなアルキル基である）で表される基、例えば2-カルボキシエチルカルボニル、カルボキシメチルカルボニル、3-カルボキシプロピルカルボニル及び同様のものを言及する。

【0037】

“カルボキシアルキルアミノ”とは、式- N(H)-Ra-C(=O)OH （式中、 Ra は上記に示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばカルボキシメチルアミノ、2-カルボキシエチルアミノ、3-カルボキシプロピルアミノ及び同様のものを言及する。

“カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル”とは、式- $\text{Ra-C(=O)-N(H)-Ra-C(=O)-OH}$ （式中、個々の Ra は独立して、上記に示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばカルボキシメチルアミノカルボニルメチル、2-（カルボキシメチルアミノカルボニル）エチル、2-（2-カルボキシエチル）アミノカルボニル）エチル、3-（2-カルボキシエチル）アミノカルボニル）ブチル及び同様のものを言及する。

40

“カルボキシアルキルチオアルキル”とは、式- Ra-S-Ra-C(=O)OH （式中、個々の Ra は独立して、上記に示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばカルボキシメチルチオメチル、（1-カルボキシエチル）チオメチル、2-（（1-カルボキシプロピル）チオ）エチル及び同様のものを言及する。

【0038】

カルボキシアルコキシアルキル “とは、式- Ra-O-Ra-C(=O)OH （式中、個々の Ra は独立し

50

て、上記に示されるようなアルキル基である)で表される基、例えば2-(カルボキシメトキシ)エチル、(2-カルボキシエトキシ)メチル、3-(2-カルボキシプロポキシ)プロピル及び同様のものを言及する。

“カルボキシアルコキシカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(0)-O-Ra-C(0)OH(式中、個々のRaは独立して、上記に示されるようなアルキル基である)で表される基、例えばカルボキシメトキシカルボニルメチル、2-(カルボキシメトキシカルボニル)エチル、2-(2-カルボキシエトキシ)カルボニル)プロピル及び同様のものを言及する。

“カルボキシアルケニル”とは、式-Rd-C(0)OH(式中、Rdは上記に定義されるようなアルケニルである)で表される基、例えば2-カルボキシエテニル、3-カルボキシプロプ-1-エニル、3-カルボキシブト-1-エニル及び同様のものを言及する。

10

【0039】

“カルボキシアルケニルオキシ”とは、式-O-Rd-C(0)OH(式中、Rdは上記に定義されるようなアルケニルである)で表される基、例えば2-カルボキシエテニルオキシ、3-カルボキシプロプ-1-エニルオキシ、3-カルボキシブト-1-エニルオキシ及び同様のものを言及する。

“シクロアルキル”とは、飽和され、そして炭素及び水素原子のみから成る安定した3~10員の単環又は二環基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、デカリニル及び同様のものを言及する。本明細書において特にことわらない限り、用語“シクロアルキル”とは、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、カルボキシ、フェニル及びアルコキシカルボニルから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により任意に置換されるシクロアルキル基を意味する。

20

【0040】

“シクロアルキルカルボニル”とは、式-C(0)-Rc(式中、Rcは上記に定義されるようなシクロアルキル基である)で表される基、例えばシクロブチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル及び同様のものを言及する。R¹に関しては、好ましいシクロアルキルカルボニル基は、Rc基がフェニル基により任意に置換されているその基である。

“(シクロアルキル)(アルコキシカルボニル)アルコキシ”とは、式-ORa(Rc)-C(0)ORa(式中、個々のRaは独立して、上記に示されるようなアルキル基であり、そしてRcは上記に定義されるようなシクロアルキル基である)で表される基、例えば(シクロヘキシル)(メトキシカルボニル)メトキシ、(シクロブチル)(エトキシカルボニル)メトキシ、及び同様のものを言及する。

30

【0041】

“(シクロアルキル)(カルボキシ)アルコキシ”とは、式-ORa(Rc)-C(0)OH(式中、個々のRaは独立して、上記に示されるようなアルキル基であり、そしてRcは上記に定義されるようなシクロアルキル基である)で表される基、例えば、(シクロヘキシル)(カルボキシ)メトキシ、(シクロブチル)(カルボキシ)メトキシ及び同様のものを言及する。

“カルボキシシクロアルコキシ”とは、式-O-Rc-C(0)OH(式中、Rcは上記に定義されるようなシクロアルキル基である)で表される基、例えば1-カルボキシシクロブト-1-オキシ、1-カルボキシシクロヘキシー-1-オキシ、及び同様のものを言及する。

“(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルコキシ”とは、式-O-Ra(OH)-C(0)OH(式中、Raは上記に定義されるような、ヒドロキシ基及びカルボキシ基により置換される、上記に定義されるアルキル基である)で表される基、例えば1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロポキシ、2-カルボキシ-4-ヒドロキシブトキシ、1-カルボキシ-5-ヒドロキシペント-2-オキシ及び同様のものを言及する。

40

【0042】

“(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル”とは、式-Ra(OH)-C(0)OH(式中、Raは上記に定義されるような、ヒドロキシ基及びカルボキシ基により置換される、上記に定義されるアルキル基である)で表される基、例えば1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピル、2-カルボキシ-4-ヒドロキシブチル、1-カルボキシ-5-ヒドロキシペント-2-イル及び同様のものを言及する。

50

“（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ”とは、式-N(Ra)-Ra-C(O)OH（個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基であり、そして窒素原子は、Ra基及び-Ra-C(O)OHにより置換される）で表される基、例えば（カルボキシエチル）（エチル）アミノ、（2-カルボキシエチル）（メチル）アミノ、及び同様のものを言及する。

【0043】

“（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノカルボニルアルキル”とは、式-Ra-C(O)-N(Ra)-Ra-C(O)OH（個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基であり、そして窒素原子は、Ra基及び-Ra-C(O)OHにより置換される）で表される基、例えば（カルボキシエチル（エチル）アミノカルボニルメチル、2-（（2-カルボキシエチル）（メチル）アミノカルボニル）エチル及び同様のものを言及する。

10

“シアノ”とは、-C≡N基を言及する。

“シアノアルコキシ”とは、式-O-Ra-C≡N（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えば2-シアノエトキシ、2-シアノプロポキシ、4-シアノブト-2-オキシ及び同様のものを言及する。

【0044】

“ジアルキルアミノ”とは、式-N(Ra)-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ及び同様のものを言及する。

“ジアルキルアミノカルボニル”とは、式-C(O)-N(Ra)-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、メチル（エチル）アミノカルボニル及び同様のものを言及する。

20

“ジアルキルアミノアルキル”とは、式-Ra-N(Ra)-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジメチルアミノメチル、2-（ジエチルアミノ）エチル、3-（（メチル）（エチル）アミノ）プロピル及び同様のものを言及する。

【0045】

“ジアルキルアミノアルコキシ”とは、式-O-Ra-N(Ra)-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジメチルアミノメトキシ、2-（ジエチルアミノ）エトキシ、3-（（メチル）（エチル）アミノ）プロポキシ及び同様のものを言及する。

30

“ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ”とは、式-O-Ra-C(O)-N(Ra)-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジメチルアミノカルボニルメトキシ、ジエチルアミノカルボニルメトキシ、2-（（メチル）（エチル）アミノカルボニル）エトキシ及び同様のものを言及する。

【0046】

“ジ（アルコキシカルボニル）アルコキシ”とは、式-O-Ra(C(O)O-Ra)-C(O)O-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジ（メトキシカルボニル）メトキシ、ジ（エトキシカルボニル）メトキシ、2, 2-ジ（エトキシカルボニル）エトキシ及び同様のものを言及する。

40

“ジ（カルボニル）アルコキシ”とは、式-O-Ra(C(O)OH)-C(O)OH（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジ（カルボキシ）メトキシ、ジ（カルボキシ）メトキシ、2, 2-ジ（カルボキシ）エトキシ及び同様のものを言及する。

“ジ（アルキルカルボニル）アミノ”とは、式-N(C(O)-Ra)-C(O)-Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基である）で表される基、例えばジ（アセチル）アミノ、ジ（エチルカルボニル）アミノ及び同様のものを言及する。

【0047】

“（ジアルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノ”とは、式-N(Ra)-Ra-N(Ra)Ra（式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基であり、そして個々の窒

50

素原子は二置換されている)で表される基、例えば(ジメチルアミノメチル)(メチル)アミノ、(ジエチルアミノメチル)(メチル)アミノ、(2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ及び同様のものを言及する。

“(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ”とは、式- $O-Ra(C(=O)OH)-N(Ra)Ra$ (式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基であり、そして第1のRa基は-C(=O)OH基及び-N(Ra)Ra基により置換される)で表される基、例えば3-ジメチルアミノ-1-カルボキシメトキシ、4-ジエチルアミノ-1-カルボキシメトキシ及び同様のものを言及する。

【0048】

“(ジアルキルアミノカルボニルアルキル)(アルキル)アミノ”とは、式-N(Ra)-Ra-C(=O)-N(Ra)Ra(式中、個々のRaは独立して、上記に開示されるようなアルキル基であり、そして個々の窒素原子は二置換されている)で表される基、例えば(ジメチルアミノカルボニルメチル)(メチル)アミノ、(ジエチルアミノカルボニルメチル)(メチル)アミノ、(2-(ジエチルアミノカルボニル)エチル)(エチル)アミノ及び同様のものを言及する。

“ホルミル”とは、基-C(=O)Hを言及する。

“ハロ”とは、ブロモ、クロロ、ヨード又はフルオロを言及する。

【0049】

“ハロアルキル”とは、上記に定義されるような、1又は複数のハロ基により置換されている、上記に定義されるようなアルキル基、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル、2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1-ブロモメチル-2-ブロモエチル、及び同様のものを言及する。

“ハロアルキルスルホニルアミノアルキル”とは、式-Ra-N(H)-S(=O)₂Rf(式中、Raは、上記に開示されるようなアルキル基であり、そしてRfは上記に定義されるようなハロアルキル基である)で表される基、例えば2-(トリフルオロメトキシスルホニルアミノ)エチル、3-(トリフルオロメトキシスルホニルアミノ)プロピル及び同様のものを言及する。

【0050】

“ハロアルケニル”とは、上記に定義されるような1又は複数のハロ基により置換される、上記に定義されるようなアルケニル基、例えば1, 2-ジフルオロエテニル、3-ブロモ-2-フルオロプロプ-1-エニル、1, 2-ジブロモエテニル及び同様のものを言及する。

“ハロアルコキシ”とは、式-ORf(式中、Rfは上記に定義されるようなハロアルキルである)で表される基、例えばトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロメトキシ-2-フルオロエトキシ、3-ブロモ-2-フルオロプロポキシ、1-ブロモメチル-2-ブロモエトキシ及び同様のものを言及する。

【0051】

“ハロアルケニルオキシ”とは、式-ORg(式中、Rgは上記に定義されるようなハロアルケニル基である)で表される基、例えば1, 2-ジフルオロエテニルオキシ、3-ブロモ-2-フルオロプロプ-1-エニルオキシ、1, 2-ジブロモエテニルオキシ及び同様のものを言及する。

“ハロアルコキシカルボニル”とは、式-C(=O)ORf(式中、Rfは上記に定義されるようなハロアルキル基である)で表される基、例えばトリフルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシカルボニル、3-ブロモ-2-フルオロプロポキシカルボニル、1-ブロモメチル-2-ブロモエトキシカルボニル及び同様のものを言及する。

【0052】

10

20

30

40

50

“ヒドロキシ”とは、-OH基を言及する。

“ヒドロキシアルキル”とは、ヒドロキシ基により置換される上記に定義されるようなアルキル基、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル及び同様のものを言及する。

“ヒドロキシアルコキシ”とは、式-ORa-OH（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基である）で示される基、例えば2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブトキシ、3-ヒドロキシブトキシ及び同様のものを言及する。

“（ヒドロキシアルキル）（アルキル）アミノ”とは、式-N(Ra)-Ra-OH（式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えば（2-ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、（2-ヒドロキシエチル）（エチル）アミノ、（3-ヒドロキシプロピル）（エチル）アミノ及び同様のものを言及する。

10

【0053】

“ヘテロシクリル”とは、炭素原子、及び窒素、酸素及び硫黄から成る群から選択された1～5個のヘテロ原子から成る安定した3～15員の環を言及する。本発明のためには、ヘテロシクリル基は、融合された又は架橋された環システムを包含することができる、単環又は三環の環システムであり得；そしてヘテロシクリル基における窒素、炭素又は硫黄原子は任意には、酸化され得；窒素原子は任意には、四級化され得；そしてヘテロシクリル基は芳香族であり得るか、又は部分的又は完全に飽和化され得る。ヘテロシクリル基は、安定化合物の創造をもたらすいずれかのヘテロ原子又は炭素原子で、主構造体に結合され得る。

20

【0054】

そのようなヘテロシクリル基の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、シンノリニル、デカヒドロイソキノリル、ジオキサラニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダニル、インドリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロフリル、トリアジニル、テトラヒドロピラニル、チエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド及びチアモルホリニルスルホン。

30

【0055】

本明細書において、特にことわらない限り、用語“ヘテロシクリル”とは、本明細書において定義されるような、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、フェノキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ホルミル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジルカルボニル、アルキルカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択された1又は複数の置換基により任意に置換される、上記に定義されるようなヘテロシクリル基を意味する。

40

【0056】

50

R¹に関しては、好ましいヘテロシクリル基は、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ピリジニル及びピリミジニルから成る群から選択されたそれらの基である。R³に関しては、好ましいヘテロシクリル基は、モルホリニル、ピペリジニル（アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシ及びヒドロキシから成る群から選択された1又は複数の置換基により任意には置換される）、ピロリジニル（任意には、ヒドロキシにより置換される）、及びピペラジニル（アルキル及びカルボキシアルキルから成る群から選択された1又は複数の置換基により任意に置換される）から成る群から選択されたそれらの基である。

【0057】

“ヘテロシクリルアルキル”とは、式-Ra-Rh（式中、Raは、上記に定義されるようなアルキル基であり、そしてRhは上記に定義されるようなヘテロシクリル基である）で表される基、例えばイミダゾール-3-イルメチル、チアゾリル-3-イルメチル、2-テトラゾリルエチル及び同様のものを言及する。R²に関しては、好ましいヘテロシクリルアルキル基は、Rhがイミダゾリル（任意には、カルボキシアルキルにより置換される）、インドリル、トリアゾリル及びテトラゾリルから成る群から選択されるそれらの基である。

【0058】

“ヘテロシクリルアルコキシ”とは、式-O-Ra-Rh（式中、Raは、上記に定義されるようなアルキル基であり、そしてRhは上記に定義されるようなヘテロシクリル基である）で表される基、例えば1-テトラゾリルエトキシ、オキシラニルメトキシ及び同様のものを言及する。R³に関しては、好ましいヘテロシクリルアルコキシ基は、Rhがオキシラニル又はテトラゾリルから成る群から選択されるそれらの基である。R⁴に関しては、好ましいヘテロシクリルアルコキシ基は、Rhがピロリジニル（任意には、ヒドロキシ及びカルボキシから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により置換される）であるそれらの基である。

【0059】

“ヘテロシクリルカルボニル”とは、式-C(=O)-Rh（式中、Rhは上記に定義されるようなヘテロシクリル基である）で表される基、例えばフラン-2-イルカルボニル、ピペリジン-4-イルカルボニル、チエン-2-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル及び同様のものを言及する。R¹に関しては、好ましいヘテロシクリルカルボニル基は、Rhがフラニル、チエニル、ピペリジニル、モルホリニル及びピリジニル（任意には、ヒドロキシ、ハロ及びアルキルから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により置換される）であるそれらの基である。

“モノアルキルアミノ”とは、式-N(H)-Ra（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ及び同様のものを言及する。

【0060】

“モノアルキルアミノカルボニル”とは、式-C(=O)-N(H)-Ra（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル及び同様のものを言及する。

“モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ”とは、式-O-Ra-C(=O)-N(H)-Re（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基であり、そしてReは上記に定義されるようなアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルアミノカルボニルメトキシ、2-（ベンジルアミノカルボニル）エトキシ、2-（4-ヒドロキシベンジルアミノカルボニル）プロポキシ及び同様のものを言及する。

“モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニル”とは、式-C(=O)-N(H)-Ra-C(=O)OH（式中、Raは上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えば（2-カルボキシエチル）アミノカルボニル、カルボキシメチルアミノカルボニル及び同様のものを言及する。

【0061】

“モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニルアルコキシ”とは、式-O-Ra-C(=O)-N(H)

10

20

30

40

50

)-Ra-C(O)OH (式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば(2-カルボキシエチル)アミノカルボニルメトキシ、2-(カルボキシメチルカルボニル)プロポキシ及び同様のものを言及する。

“モノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニルアルコキシ”とは、式-O-Ra-C(O)-N(H)-Ra-C(O)O Ra (式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば(2-エトキシカルボニルエチル)アミノカルボニルメトキシ、2-(エトキシカルボニルメチルカルボニル)プロポキシ及び同様のものを言及する。

【0062】

“モノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニル”とは、式-C(O)-N(H)-Ra-C(O)O Ra (式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば(2-メトキシカルボニルエチル)アミノカルボニル、エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル及び同様のものを言及する。

“モノ(アルコキシカルボニル)(カルボキシ)アルキル)アミノカルボニル”とは、式-C(O)-N(H)-Ra-(C(O)OH)-C(O)O Ra (式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば(1-カルボキシ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル、及び同様のものを言及する。

“モノ(ジ(アルコキシカルボニル)アルキル)アミンカルボニル”とは、-C(O)-N(H)-Ra(C(O)ORa)-C(O)ORa (式中、個々のRaは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば(1-メトキシカルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル及び同様のものを言及する。

【0063】

“モノ(ジカルボキシアルキル)アミノカルボニル”とは、式-C(O)-N(H)-Ra(C(O)OH)-C(O)OH (式中、Raは、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば(1,3-ジカルボキシプロピル)アミノカルボニル及び同様のもので言及する。

“哺乳類”とは、ヒト及び家畜動物、例えばネコ、イヌ、豚、牛、羊、ヤギ、馬、ウサギ及び同様のものを包含する。

“ニトロ”とは、-NO₂基を言及する。

“任意の”又は“任意には”とは、続けて記載される環境の現象が生じ得ても、又は生じ得なくても良く、そして前記記載が、前記現象又は環境が生じる事例及びそれが生じない事例を包含することを意味する。例えば、“任意に置換されるアリール”とは、アリール基が置換され得ても又は置換されなくとも良く、そしてその記載が置換されたアリール基及び置換を有さないアリール基の両者を包含することを意味する。

【0064】

“医薬的に許容できる塩”とは、酸及び塩基付加塩の両者を包含する。

“医薬的に許容できる酸付加塩”とは、遊離塩基の生物学的有効性及び性質を保持し、そして生物学的に又は他方では、所望であり、そして無機酸、例えば塩酸、臭酸、硫酸、硝酸、リン酸及び同様のもの、及び有機酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸及び同様のものにより形成されるそれらの塩を言及する。

【0065】

“医薬的に許容できる塩基付加塩”とは、生物学的に又は他方では、所望である遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持するそれらの塩を言及する。それらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の付加から調製される。無機塩基由来の塩は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩及び同様のもの。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。

【0066】

有機塩基由来の塩は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：第一、第二及び第三アミン、天然に存在する置換されたアミンを包含する置換されたアミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂の塩、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドロバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、及び同様のもの。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

10

【0067】

本明細書において使用される場合、“市販”の化合物は、次のように標準の市販源から得られる：Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, 例えば Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), avocado Research (Lancashire U.K.), BDH inc. (Toronto, Canada), Bionet (Corrwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Germany), Spectrum Quality Product, inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), 及びWako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA)。

20

【0068】

本明細書において使用される場合、合成段階を行なうための“適切な条件”は、本明細書に明白に提供されるか、又は合成有機化学に使用される方法に向けられる出版物により認識され得る。本発明の化合物の調製において有用な反応体の合成を詳細する上記に示される文献及び論文はまた、本発明の合成段階を行なうための適切な条件を提供するであろう。

30

【0069】

本明細書において使用される場合、“当業者に知られている方法”は、種々の引用文献及びデータベースを通して同定され得る。本発明の化合物調製のために有用な反応体の合成を詳細するか、又はその調製を記載する参照文献を供給する適切な引用文献及び出版物は、例えば次のものを包含する：“Synthetic Organic Chemistry”. John Wiley & Sons, inc., New York; S. R. Sandler など., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions” 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York. 特定の及び類似する反応体はまた、ほとんどの公立及び大学の図書館において入手できるChemical Abstract Service of the American Chemical Societyにより供給される既知化学物質のインデックスを通して、及びオンラインデータベース (American Chemical Society, Washington, D. C., WWW. acs. orgがより詳細のために接触され得る) を通して同定され得る。既知であるが、しかしカタログでは市販されていない化学物質は、標準化学供給会社 (例えば、上記に列挙される会社) の多くが注文合成サービスを提供する、注文化学合成会社により調製され得る。

40

【0070】

50

“プロドラッグ”とは、生理学的条件下で又は可溶媒分解により、本発明の生物学的活性化合物に転換され得る化合物を意味する。従って、用語“プロドラッグ”とは、医薬的に許容できる本発明の化合物の代謝前駆体を言及する。プロドラッグは、その必要な対象に投与される場合、不活性であり得るが、しかし本発明の活性化合物にインビボで転換され得る。プロドラッグは典型的には、例えば血液における加水分解により、本発明の親化合物を生成するために、インビボで急速に転換される。プロドラッグ化合物はしばしば、哺乳類生物における溶解性、組織適合性又は遅延された開放性の利点を提供する（Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照のこと）。

【0071】

10

プロドラッグの議論は、Higuchi, T., など., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, “A.C.S. Symposium Series, Vol. 14及びBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (両者共、引用により本明細書に組込まれる)に提供される。

【0072】

用語“プロドラッグ”はまた、そのようなプロドラッグが哺乳類対象に投与される場合、インビボで本発明の活性化合物を開放するいずれかの共有結合されるキャリアーを包含することを意味する。本発明の化合物のプロドラッグは、修飾が通常の実施において、又はインビボで、本発明の親化合物に分解されるような手段で、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは、本発明の化合物を包含し、ここでヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基は、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳類対象に投与される場合、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ又は遊離メルカプト基を形成するために分解するいずれかの基に結合される。プロドラッグの例は、本発明の化合物及び同様のものにおけるアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

20

【0073】

“適切な化合物”及び“安定構造体”とは、反応混合物からの有用な程度の純度への分離、及び効果的な治療剤への配合を耐えるために十分に強い化合物を意味する。

“治療的有效量”とは、ヒトに投与される場合、血栓により特徴づけられる疾病状態のために、下記に定義されるような処理をもたらすのに十分である、本発明の化合物の量を言及する。“治療的有效量”を構成する本発明の化合物の量は、化合物、処理されるべきヒトの状態及び重症度、並びに年齢に依存して変化するであろうが、但し当業者により通常決定され得る。

30

【0074】

“処理する”又は処理“とは、本明細書において使用される場合、血栓により特徴づけられる、哺乳類、好ましくはヒトにおける疾病状態の処理を包含し、そして

(i) 特に、ヒトが前記状態にかかりやすいが、但しそれを有するものとしてまだ診断されていない場合、そのようなヒトにおけるそのような状態の発生を妨げ；

(ii) 前記状態を阻害し、そなわちその進行を阻止し；又は

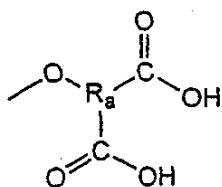
(iii) 前記状態を軽減し、すなわち前記状態の緩解を引き起こすことを包含する。

40

上記定義においては、式における括弧の使用は、空間を保存するために使用される。従って、式における括弧の使用は、括弧内に包含される基が、その括弧の前の原子に直接的に結合されることを示す。例えば、用語“ジ(カルボキシ)アルコキシ”とは、式-O-Ra(C(=O)OH)-C(=O)OHの基として定義される。この式は、次の通りに示され得る：

【0075】

【化 2】



【0076】

10

本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩は、異性体形、例えば互変異性形、シスー又はトランスー異性体で存在し、そして単離され得ることもまた理解されるであろう。さらに、本発明の化合物類、又はそれらの医薬的に許容できる塩は、1又は複数の不斉中心を含むことができ、そして従って、アミノ酸について(R)ー又は(S)ーとして、絶対立体化学により定義され得る、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形を生ぜしめることができる。本発明は、すべてのそのような可能な異性体類、並びにそれらのラセミ形及び化学的に純粋な形の包含を意味する。光学的活性(R)ー及び(S)ー異性体は、当業者に知られている方法により、キラルシントン(synthons)又はキラル試薬を用いて調製され、又は従来の技法を用いて分解され得る。本明細書に記載される化合物がオレフィン性二重結合又は幾何学的不斉性の他の中心を有する場合、及び特にことわらない限り、化合物はE及びZ幾何学的異性体の両者を包含することが意図される。

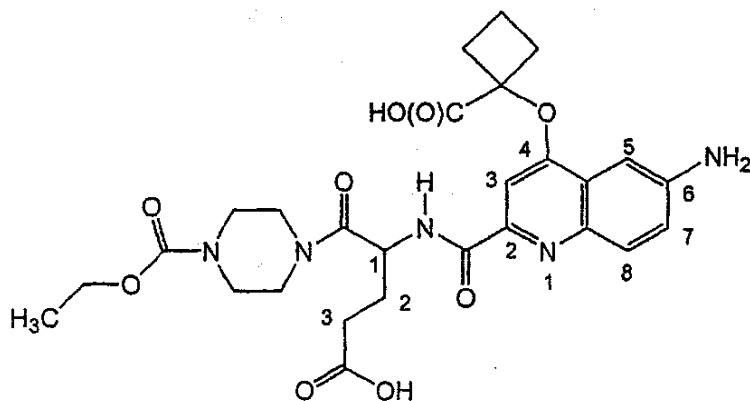
20

【0077】

本明細書において使用される命名法は、本発明の化合物がキノリン又はナフタレン成分の誘導体として本明細書において命名される、I.U.P.A.C.命名システムの変更された形である。例えば、本発明の次の化合物：

【0078】

【化 3】



30

40

【0079】

は、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリンとして本明細書において命名される。特にことわらない限り、化合物名称は、いずれかの単一の立体異性体、鏡像異性体、ラセミ体又はそれらの混合物を包含することを意図される。

【0080】

本発明の化合物の有用性：

本発明の化合物は、血小板ADP受容体、P2Y_{AC}の選択的アンタゴニストとして作用する。

50

従って、前記化合物は、血栓活性を有するものとして特徴づけられる疾病状態を処理することにおいて有用である。特に、前記化合物は、血小板活性化、凝固及び脱顆粒化、抗血栓剤のインヒビターとして、又は不安定狭心症、冠状血管形成（PTCA）、心筋梗塞、周囲血栓崩壊、アテローム硬化症の一次動脈血栓合併症、例えば血栓又は塞栓性発作、末梢血管疾患、血栓崩壊を伴って又はそれを伴わない心筋梗塞、アテローム硬化性疾患、例えば血管形成、動脈内膜切除、ステント配置、冠状及び他の血管移植手術における介入のための動脈合併症、手術又は機械的損傷、例えば偶然の又は手術外傷に続いての組織救済の血栓合併症、皮膚及び筋肉塊状物を包含する再構成手術、拡散性血栓/血小板消費成分を伴った状態、例えば散在性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑症、溶血性尿毒症症候群、敗血症の血栓合併症、

10

【0081】

成人呼吸窮迫症候群、抗－リン脂質症候群、ヘパリン誘発された血小板減少及び前子癇/子癇、又は静脈血栓症、例えば深部静脈血栓症、静脈閉塞疾患、血液学的状態、例えば骨髓増殖性疾患、血小板血症の処理又は予防において；又はインビボでの機械的に誘発された血小板活性化、例えば心肺バイパス（微小血栓塞栓症の防止）、インビトロでの機械的に誘発された血小板活性化、例えば血液生成物、例えば血小板濃縮物、又はシャント閉塞の予防において、例えば腎透析及び血漿搬出、血管損傷/炎症、例えば脈管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患及び器官移植片拒絶に続く血栓症、片頭痛、Raynaud現象、アテローム性プラーク形成/進行、血管狭窄/再狭窄及びぜん息のような病状（ここで、血小板由来の因子が疾病工程に包含される）の予防において有用である。

20

【0082】

式（I）の化合物はまた、血小板ADP受容体P2Y_{AC}の阻害を包含する試験又はアッセイにおいて、標準又は対照化合物として、例えば品質標準又は対照としても有用である。そのような化合物は、例えば血小板ADP受容体P2Y_{AC}を包含する医薬研究への使用のために市販のキットに供給され得る。例えば、式（I）の化合物は、その既知の活性と、未知の活性を有する化合物とを比較するために、アッセイにおける対照として使用され得る。これは、アッセイが適切に行なわれることを確かにし、そして特に、試験化合物が対照化合物の誘導体である場合、比較のための基礎を提供する。新しいアッセイ又はプロトコルを開発する場合、式（I）の化合物は、それらの有効性を試験するために使用され得る。

【0083】

本発明の化合物の試験：

P2Y_{AC}受容体として知られている血小板アデノシン二リン酸受容体を阻害する化合物の能力、及びその生物学的効果が、種々のインビトロ、エキスビボ及びインビボアッセイにおいて試験され得る。例えば、P2Y_{AC}受容体に結合する前記化合物の能力が、Gachet、C. など., Br. J. Haematol. (1995), Vol. 91, pp. 434-444及びMills, D. C. B., Thromb. Haemost. (1996), Vol. 76, No. 6, pp. 835-856に記載される方法に類似される方法により、及び下記例17に記載される方法により測定され得る。血小板のADP－誘発された凝固を阻害する化合物の能力は、R. G. Humphries, Br. J. Pharm. (1995), Vol. 115, pp. 1110-1116及びMethods in Enzymology, Vol. 169, p.3に記載される方法に類似する方法により、及び下記例18に記載される方法により測定され得る。

40

【0084】

血栓形成をインビボ又はエキスビボで阻害する化合物の能力は、J. M. Herbert, Cardioasc. Drug Reviews (1993), Vol. 11, No.2, pp. 180-198又はJ. D. Falts, Circulation (1976), Vol. 54, No. 3, p.365に記載される方法に類似する方法により、又は下記例19に記載される方法により測定され得る。それらのアッセイの結果は、本発明の化合物が血小板アデノシン二リン酸受容体の機能的アンタゴニストであり、そして血小板凝固及び血栓形成の阻害において有用であることを明白に示す。

【0085】

本発明の化合物の投与：

本発明の化合物類、又はそれらの医薬物に許容される塩の純粋な形での又は適切な医薬

50

組成物の形で投与は、投与の許容されるモード又は類似する有用性の役に立つ剤のいずれかを通して行われ得る。従って、投与は、例えば、固体、半固体、凍結乾燥された粉末又は液体投与形、例えば錠剤、坐剤、ピル、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液又はエロゾル、又は同様のものの形で、好ましくは正確な用量形の単純な投与のために適切な単位用量形で、経口、鼻腔内、非経口、局所、経皮又は直腸内投与され得る。組成物は、従来の医薬的キャリアー又は賦形剤、及び本発明の化合物及び/又は活性剤を含み、そしてさらに、他の薬剤、医薬剤、キャリアー、アジュバント、等を含むことができる。

【0086】

一般的に、投与の意図される態様に依存して、医薬的に許容できる組成物は、約1～約99重量%の本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩、及び99～1重量%の適切な医薬的賦形剤を含むであろう。好ましくは、組成物は、約5～75重量%の本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含み、そして残りは、適切な医薬的賦形剤である。

【0087】

投与の好ましい経路は、処理されるべき疾病状態の重症度に従って調節され得る従来の毎日の用量レジメを用いての経口である。そのような経口投与に関しては、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む医薬的に許容できる組成物は、通常使用される賦形剤のいずれか、例えば医薬品種のマニトール、ラクトース、澱粉、プレゲル化された澱粉、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、シトレート、プロピルガレート及び同様のものの組み込みにより形成される。そのような組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル、粉末、持効性配合物及び同様のものの形を取る。

【0088】

好ましくは、そのような組成物は、カプセル、カプレット又は錠剤の形を取り、そして従って、また希釈剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、及び同様のもの；紛解剤、例えばクロスカメロースナトリウム又はその誘導体；滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び同様のもの；及び結合剤、例えば澱粉、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体及び同様のものを含むであろう。

本発明の化合物類又は医薬的に許容できるそれらの塩はまた、身体内でゆっくり溶解するキャリアー、例えばポリオキシエチレングリコール及びポリエチレングリコール（PEG）、例えばPEG1000（96%）及びPEG4000（4%）に分散された、約0.5%～約50%の活性生物を用いて、坐剤中に配合され得る。

【0089】

医薬的に投与できる液体組成物は、キャリアー、例えば水、塩溶液、水性デキストロース、グリセロール、エタノール及び同様のものにおいて、本発明の化合物（約0.5～約20%）又は医薬的に許容できるその塩、及び任意の医薬アジュバントを溶解し、分散し、等により調製され得、それにより溶液又は懸濁液が形成される。

所望には、本発明の医薬組成物はまた、少量の補助物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、酸化防止剤及び同様のもの、例えばクエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化されたヒドロキシトルエン、等も含むことができる。

【0090】

そのような投与形を調製する実際の方法は知られており、又は当業者に明らかであろう。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)を参照のこと。投与されるべき組成物は、本発明の教授に従って、血栓活性により特徴づけられる疾病状態の処理のために、治療的有効量の本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩を含むであろう。

【0091】

本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩は、種々の要因、例えば使用される特定化合物の活性；化合物の代謝安定性及び作用の長さ；患者の年齢、体重、一般的な健康

10

20

30

40

50

、性別及び食事；投与の形態及び時間；排泄の速度；薬剤の組み合わせ；特定の疾病状態の重症度；及び治療を受ける宿主に依存して変化するであろう治療の有効量で投与される。一般的に、毎日の治療の有効用量は、約0.14mg～約14.3mgの本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩/kg体重/日、好ましくは約0.7mg～約10mg/kg/日、及び最も好ましくは約1.4mg～約7.2mg/kg/日である。例えば、70kgの個人への投与に関しては、用量範囲は、約10mg～約1.0gの本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩/日、好ましくは約50mg～約700mg/日、及び最も好ましくは、約100mg～約500mg/日である。

【0092】

好ましい態様：

上記発明の要約に示されるような式 (I) の化合物のうち、いくつかの化合物グループが特に好ましい。

10

1つの好ましいグループは、

aは、1又は2であり；

bは、1であり；

Aは、=N-であり；

R¹は、アルコシカルボニルであり；

R²は、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアリル、カルボキシアリルコシカルボニルアリル、又はヘテロシクリルアリルであり；

【0093】

R³は、アルコシ、アルコシカルボニルアリルコシ、アルコシカルボニルシクロアリルコシ、カルボキシアリルコシ、カルボキシシクロアリルコシ、アミノカルボニルシクロアリルコシ、ヘテロシクリル、テトラヒドロフラノニルオキシ、又はヘテロシクリルアリルコシであり；

20

【0094】

個々のR⁴は、水素、アリル、アルコシ、アリルコシ、ハロ、ハロアリル、ハロアリルコシ、ヒドロキシ、シアノ、アリルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アリルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアリルアミノ、ジアリルアミノ、カルボキシアリルアミノ、アリルカルボニルアミノ、ジ（アリルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアリル、ジアリルアミノアリル、カルボキシアリルコシ、アルコシカルボニルアリルコシ、ジアリルアミノアリルコシ及びヘテロシクリルアリルコシから成る群から独立して選択され；

30

R⁵は、水素、アリル、又はヒドロキシアリルであり；

R⁶は、-N(R⁷)-C(O)-であり；そして

R⁷は、水素、又はアリルである化合物グループである。

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、R²がカルボキシアリルであるこの種類の化合物である。

【0095】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(オキシラニル)メトキシキノリン；

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(テトラゾール-5-イル)メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カ

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-アミノカルボニルピペリジン-1-イル) キノリン;

【0096】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-カルボキシピペリジン-1-イル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) キノリン;

【0097】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(4-(カルボキシメチル) ピペラジン-1-イル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-(カルボキシメチル) ピペラジン-1-イル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-(2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エトキシ-4-(1-カルボキシクロプト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(テトラゾール-5-イル) メトキシキノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-テトラゾール-5-イル エトキシ) キノリン。

【0098】

それらの好ましい化合物の中で特に好ましい化合物は、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ) キノリンである。

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、R²がアルコキシカルボキシアシルであるこの種類の化合物である。

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である:

【0099】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル) オキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(オキサニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(

10

20

30

40

50

メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(3-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ) キノリン。

【0100】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^2 がヘテロシクリルアルキルであるこの種類の化合物である。

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：

【0101】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(イミダゾール-4-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(ヨード-3-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(1-(カルボキシシメチル) イミダゾール-4-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(テトラゾール-1-イル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン；

【0102】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(テトラゾール-1-イル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル) シシクロブト-1-オキシ) キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(テトラゾール-1-イル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(テトラゾール-5-イル) エチル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン。

【0103】

それらの好ましい化合物の中で特に好ましい化合物は、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(テトラゾール-5-イル) エチル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリンである。

【0104】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

aは、1又は2であり；

bは、1であり；

Aは、 $=N-$ であり；

R^1 は、アルコキシカルボニルであり；

R^2 は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、又はカルボキシアルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 は、アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ、カルボキシアルコキシ、又はカルボキシシクロアルコキシであり；

【0105】

個々の R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、及びジアルキルアミノアルコキシから成る群から独立して選択され；

【0106】

R^5 は、水素、アルキル、又はヒドロキシアルキルであり；

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ であり；そして

R^7 は、水素、又はアルキルである化合物である。

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R^3 は、アルコシカルボニルアルコキシであり；

個々の R^4 は、水素、アルキル、又はハロであり；そして

R^5 は、水素である化合物である。

【0107】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル)メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(メトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

【0108】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)-2-メチルプロピル)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(メトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(メトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-(メトキシカルボニル)エトキシ)キノリン；

【0109】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)プロボキシ)キノリン；

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル)-2-メチルプロポキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1-メチル-1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; 及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-メチル-1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン。

【0110】

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R³は、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ又はアミノカルボニルシクロアルコキシであり;そして

R⁵は、水素である化合物である。

【0111】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0112】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7- (ベンジルオキシ)-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1- (アミノカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-フルオロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メトキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0113】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

10

20

30

40

50

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-6, 7-ジメトキシ-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-7-クロロ-6-メトキシ-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-

エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0117】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチルチオ-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン。

【0118】

それらの好ましい化合物中の特に好ましい化合物は、次の化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0119】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-(エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン。

【0120】

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R³は、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル又はカルボキシアルコキシであり; そして

R⁵は、水素である化合物である。

【0121】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル

ル-3-((カルボキシ) メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-((カルボキシ) メトキシキノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-((カルボキシ) メトキシキノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシエトキシ) キノリン ;

【0122】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-((メトキシカルボニル) プロピル) アミノカルボニル-4-((カルボキシ) メトキシキノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ) エトキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-((エトキシカルボニル) プロピル) アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(カルボキシ) エトキシ) キノリン ;

【0123】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシプロポキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシ-2-メチルプロポキシ) キノリン ; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン。

【0124】

それらの好ましい化合物中の特に好ましい化合物は、次の化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(カルボキシ) エトキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシプロポキシ) キノリン ;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシ-2-メチル

10

20

30

40

50

プロポキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン。

【0125】

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R³は、カルボキシシクロアルコキシであり; そして

R⁵は、水素である化合物である。

【0126】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-8-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0127】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-(ジエチルアミノ) メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-(ジエチルアミノ) メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-フルオロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-(トリフルオロメチル)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-(ヒドロキシメチル)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 40

【0128】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-エチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-エチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-4-(1-カルボキシシクロブト 50

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-7-ブromo-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

10

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル〕アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-カルボキシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-「1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(

エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0132】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0133】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン。

【0134】

それらの好ましい化合物中の特に好ましい化合物は、次の化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0135】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カ

10

20

30

40

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン。

【0136】

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

個々のR⁴が、シアノ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、及びジアルキルアミノから成る群から独立して選択される化合物である。

【0137】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-ニトロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-シアノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-シアノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-ニトロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン。

【0138】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

個々のR⁴が、アルコキシ、アラルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アルキルチオ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ及びジアルキルアミノアルコキシから成る群から独立して選択される化合物である。

【0139】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ベンジルオキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-n-プロピル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(カルボキシ)メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ジエチルアミノ)エトキシ-4-(1-カル

10

20

30

40

50

ルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0140】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-(ベンジルオキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-ヒドロキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-(カルボキシ) メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-エトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0141】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-(1-メチルエトキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-(トリフルオロメトキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

【0142】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチルチオ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン。

【0143】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

個々のR⁴は、水素、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及びアルキルカルボニルから成る群から独立して選択される化合物である。

【0144】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-カ

10

20

30

40

50

ルボキシエチル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-カルボキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-アセチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

10

【0145】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-エトキシカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-アセチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-カルボキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; 及び

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン。

【0146】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R³は、アルコキシであり;そして

R⁵は、水素である化合物である。

【0147】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-4-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-4-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン;

【0148】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル)エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カ

50

ルボキシプロピル] [メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0149】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(メトキシカルボニル)ペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(カルボキシ)ペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-メトキシキノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-メトキシキノリン。

【0150】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

20

R³は、アルコキシであり;そして

R⁵は、アルキル又はヒドロキシアルキルである化合物である。

【0151】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(2-メトキシ-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(2-メトキシ-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

30

2-[1-(3-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(2-(2-メトキシプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0152】

2-[1-(2-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

40

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 及び

2-[1-(3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン

50

ノリン。

【0153】

上記発明の要約に示されるようなもう1つの好ましいグループの式 (I) の化合物は、

a は、1 又は 2 であり；

b は、1 であり；

A は、=N- であり；

R¹ は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルコキシアルコキシアルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルカルボニルであり；

【0154】

R² は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル、及び (カルボキシアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキルであり；

【0155】

R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジ (アルコキシカルボニル) アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ (カルボキシ) アルコキシ、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルコキシ、(ジアルキルアミノ) (カルボキシ) アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アルコキシ、(シクロアルキル) (カルボキシ) アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、(ジアルキルアミノカルボニルアルキル) (アルキル) アミノ、(カルボキシアルキル) (アルキル) アミノ、(ヒドロキシアルキル) (アルキル) アミノ、(ジアルキルアミノアルキル) (アルキル) アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニル、モノ (カルボキシアルキル) アミノカルボニル、モノ (ジ (アルコキシカルボニル) アルキル) アミノカルボニル、モノ ((アルコキシカルボニル) (カルボキシ) アルキル) アミノカルボニル、モノ (ジカルボキシアルキル) アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ (カルボキシアルキル) アミノカルボニルアルコキシ、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルキル、及びアミノカルボニルシクロアルコキシであり；

【0156】

個々の R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ (アルキルカルボニル) アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリル

アルコキシから成る群から独立して選択され；

【0157】

個々の R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され；

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ であり；そして

R^7 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルであるのそのグループの化合物である。

【0158】

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R^3 は、水素又はアルコキシであり；

個々の R^4 は独立して、水素、ハロ又はカルボキシアルキルアミノであり；

R^5 は、水素又はアルキルであり；そして

R^7 は、水素又はアルキルで化合物である。

好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^1 が、水素、アルキル、アラルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルである化合物である。

【0159】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-メチル-4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-メチル-4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0160】

2-[(4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2-[1-(2-メチル-4-(ベンジル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0161】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^1 が、アリアルである化合物である。

【0162】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[(4-(2-メチル-5-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

10

20

30

40

50

2- [1- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (3-メチルフェニル) -3-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0163】

2- [1- (4- (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 10

2- [1- (3-メチル-4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4- (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [3-メチル-4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 及び

2- [4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0164】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、R¹が、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルカルボニルである化合物である。 20

【0165】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2- [1- (4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 30

2- [1- (4- (ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (4- (ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0166】

2- [1- (4- (ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4- (2-ヒドロキシ-3-クロロピリジン-5-イル) カルボニルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; 40

2- [1- (3- (2-メチルプロピル) -4- (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (3- (1-メチルエチル) -4- (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1- (3-ベンジル-4- (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0167】

2- [1- (3- (4-ヒドロキシベンジル) -4- (フラン-2-イルカルボニル) 50

ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(ピペリジン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

10

【0168】

2-[(4-(フラン-2-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(チエン-2-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(モルホリン-4-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;及び

2-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

20

【0169】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、R¹が、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル又はアルコキシカルボニルアミノカルボニルである化合物である。

【0170】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(4-(1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

30

2-[1-(4-(アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(1-メチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

40

【0171】

2-[(4-(n-プロピル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(n-ブチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(n-ヘキシル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(n-ペンチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;及び

2-[(4-(エトキシカルボニル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カ

50

ルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0172】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^1 が、アルキルカルボニル、アルコキシアルコキシアルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、又はハロアルコキシカルボニルである化合物である。

【0173】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[(4-(トリクロロメトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

10

2-[(4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(1-クロロエトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(フェノキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-カルボキシエチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0174】

20

2-[(4-(5-(エトキシカルボニル)ペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(5-カルボキシペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-アセトアミドフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0175】

2-[(4-(2-メトキシカルボニルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

30

2-[(4-(n-プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2, 5-ジブromoフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2, 6-ジフルオロフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(3-ブromoフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0176】

40

2-[(4-(4-エチルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-n-プロピルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(4-n-ブチルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(フェノキシメチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2, 2-ジメチルプロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

50

2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0177】

2-[(4-(n-プロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(n-ペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-フェニルシクロプロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-ブromo-5-メトキシフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(n-ブチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2-[(4-(3-トリフルオロメトキシフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0178】

上記発明の要約に示されるようなもう1つの好ましいグループの式(I)の化合物は、

aは、1又は2であり；

bは、1であり；

Aは、=N-であり；

R¹は、アルコキシカルボニルであり；

【0179】

R²は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、又は(カルボキシアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキルであり；

【0180】

R³は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジ(アルコキシカルボニル)アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ(カルボキシ)アルコキシ、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、(シクロアルキル)(アルコキシカルボニル)アルコキシ、(シクロアルキル)(カルボキシ)アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、(ジアルキルアミノカルボニルアルキル)(アルキル)アミノ、(カルボキシアルキル)(アルキル)アミノ、(ヒドロキシアルキル)(アルキル)アミノ、(ジアルキルアミノアルキル)(アルキル)アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニル、モノ(カルボキシアルキル)アミノカルボニル、モノ(ジ(アルコキシカルボニル)アルキル)アミノカルボニル、モノ((アルコキシカルボニル)(カルボキシ)アルキル)アミノカルボニル、モノ(ジカルボキシアルキル)アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ(カルボキシアルキル)アミノカルボニルアルコキシ、モノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルキル、アミノ

カルボニルシクロアルコキシ又はテトラヒドロフラノニルオキシであり；

【0181】

個々の R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ（アルキルカルボニル）アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され；

【0182】

個々の R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され；

R^6 は、 $-N(R^7)-C(O)-$ であり；そして

R^7 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルである化合物のそのグループである。

【0183】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R^2 が、水素、アルキル、アリアル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル又はアルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキルであり；そして

【0184】

R^3 が、アルキル、ハロ、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジ（アルコキシカルボニル）アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ（カルボキシ）アルコキシ、（カルボキシ）（ヒドロキシ）アルコキシ、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、（シクロアルキル）（アルコキシカルボニル）アルコキシ、（シクロアルキル）（カルボキシ）アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、（ジアルキルアミノカルボニルアルキル）（アルキル）アミノ、（カルボキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ヒドロキシアルキル）（アルキル）アミノ、（ジアルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノ、カルボキシアルキルアミノ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニル、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、モノ（ジ（アルコキシカルボニル）アルキル）アミノカルボニル、モノ（（アルコキシカルボニル）（カルボキシ）アルキル）アミノカルボニル、モノ（ジカルボキシアルキル）アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ（カルボキシアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、モノ（アルコキシカルボニルアルキル）アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、アルコキシカルボニルシクロアルキル、アミノカルボニルシクロアルコキシ又はテトラヒドロフラノニルオキシである化合物である。

【0185】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(エトキシカルボニル)メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(カルボキシ)メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(アミノカルボニル)メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-((1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル)メトキシ)カルボニルプロピル]アミノカル

10

20

30

40

50

ボニル-4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル)メトキシキノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(エトキシカルボニル)プロポキシ)キノリン;

【0186】

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-カルボキシプロピル)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(エトキシカルボニル)プロプ-2-エン-1-オキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)オキシキノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピル)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)メトキシ)キノリン;

【0187】

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(カルボキシ)メトキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシエトキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(カルボキシ)プロプ-1-エン-1-オキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(メトキシカルボニル)プロポキシ)キノリン;

【0188】

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ)プロポキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-メチル-1-(カルボキシ)エトキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ)シクロブト-1-オキシ)キノリン;

【0189】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(トリフルオロメチル)スルホニルアミノ)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン;及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(トリフルオロメチル)スルホニルアミノ)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン。

【0190】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R²が、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアル

10

20

30

40

50

キル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアリルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル、又は(カルボキシアリル) (アルキル) アミノカルボニルアルキルであり；そして

R^3 が、水素、ヒドロキシ、又はアルコキシである化合物である。

【0191】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-5-(2-クロロベンジルオキシ) カルボニル) アミノペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(ベンジルオキシカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(ベンジルオキシ) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-5-アミノペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0192】

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(ベンジルオキシカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-((カルボキシ) メチル) アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン；

30

【0193】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(4-(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニルフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-((メトキシカルボニル) メチル) チオエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(カルボキシメチル) チオエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0194】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-((カルボキシメチル) アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) メチル) アミノカルボニル) プロピル] アミ

50

ノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(
(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル)(メチル)アミノカルボニル)エチル]
アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(
(カルボキシ)メチル)(メチル)アミノカルボニル)エチル]アミノカルボニル-4-
メトキシキノリン；

【0195】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(
カルボキシ)メトキシエチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(
ベンジルオキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-5-ニトロキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(
(エトキシカルボニル)メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-5-アミノ
キノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(
メチルスルホニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0196】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、

R^2 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はヒドロキアルキルであり；そして
 R^3 が、水素、ヒドロキシ又はアルコキシである化合物である。

20

【0197】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化
合物である：2-[(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)
カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(3-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル
メチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル
メチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(2-メチルプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメ
チル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

30

2-[(4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミ
ノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0198】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]
アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(2-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル
メチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-フ
ェニルエチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-メ
チルプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミ
ノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0199】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-ヒ
ドロキシエチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミ
ノカルボニル-4-エトキシキノリン；

2-[(3-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン

50

ー 1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(3-カルボキシ-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] (カルボキシメチル) アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0200】

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(4-カルボキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(2, 4-ジ(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(2-カルボキシ-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-n-プロポキシキノリン;

2- [(3-(メトキシカルボニル) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0201】

2- [(3-(カルボキシ) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1-(4-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1-(4-カルボキシフェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(2-(メトキシカルボニル) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(2-(カルボキシ) メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0202】

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1-(4-(カルボキシメトキシ) フェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(2-(エトキシカルボニル) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(2-カルボニルフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(2-(カルボキシ) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(2-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0203】

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(3-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(3-(エトキシカルボニル) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(3-(カルボキシ) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

10

20

30

40

50

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (3-カルボキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0204】

2- [((4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ-4-ヒドロキシキノリン;

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニルキノリン;

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン; 及び

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

10

【0205】

上記発明の要約に示されるようなもう1つの好ましいグループの式 (I) の化合物は、

aは、1又は2であり;

bは、1であり;

Aは、=N-であり;

R¹は、水素又はアルコキシカルボニルであり;

R²は、カルボキシアシルアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルであり;

【0206】

R³は、水素、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシアリケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ジ (アルコキシカルボニル) アルコキシ、ジ (カルボキシ) アルコキシ、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルコキシ、(ジアルキルアミノ) (カルボキシ) アルコキシ、ヒドロキシアリコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アルコキシ、(シクロアルキル) (カルボキシ) アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、(ジアルキルアミノカルボニルアルキル) (アルキル) アミノ、(カルボキシアリル) (アルキル) アミノ、(ヒドロキシアリル) (アルキル) アミノ、(ジアルキルアミノアルキル) (アルキル) アミノ、カルボキシアリルアミノ、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニル、モノ (カルボキシアリル) アミノカルボニル、モノ (ジ (アルコキシカルボニル) アルキル) アミノカルボニル、モノ ((アルコキシカルボニル) (カルボキシ) アルキル) アミノカルボニル、モノ (ジカルボキシアリル) アミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ (カルボキシアリル) アミノカルボニルアルコキシ、又はモノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニルアルコキシであり;

20

30

【0207】

個々のR⁴は、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ (アルキルカルボニル) アミノ、ヒドロキシアリル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアリコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から独立して選択され;

40

【0208】

個々のR⁵は、水素、アルキル、ヒドロキシアリル、アラルキル、カルボニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアリル及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から独立して選択され;

R⁶は、-N(R⁷)-C(O)-であり;そして

R⁷は、水素、アルキル、カルボキシアリル又はアルコキシカルボニルアルキルである化合物である。

【0209】

50

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^3 が、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、又はアルキルチオである化合物である。

【0210】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-8-メトキシ-4-ヒドロキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-メトキシカルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-ニトロキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キノリン；

【0211】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(3, 4, 4-トリフルオロブト-3-エン-1-オキシ)キノリン；

【0212】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3, 4, 4-トリフルオロブト-3-エン-1-オキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-クロロ-4-(メチルチオ)キノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-(メチルチオ)キノリン。

【0213】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^3 が、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニル、ジ(アルコキシカルボニル)アルコキシ、ジ(カルボキシ)アルコキシ、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、シアノアルコキシ、(シクロアルキル)(アルコキシカルボニル)アルコキシ、(シクロアルキル)(カルボキシ)アルコキシ、カルボキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ(カルボキシアルキル)アミノカルボニルアルコキシ、又はモノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニルアルコキシである化合物である。

【0214】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-ヒドロキシ-1-カルボキ

10

20

30

40

50

シプロボキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(シアノメトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

10

【0215】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1-シアノエトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(ベンジルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(ベンジルアミノカルボニル) メトキシキノリン;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシ) メチルアミノ) カルボニルメトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1-カルボキシ-3-(ジエチルアミノ) プロボキシ) キノリン;

【0216】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル) キノリン;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-カルボキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1, 1-ジ(エトキシカルボニル) メトキシ) キノリン;

【0217】

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(1, 1-ジ(カルボキシ) メトキシ) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(2-カルボキシエチル) キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-シクロヘキシル-1-カルボキシメトキシ) キノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-シクロヘキシル-1-(

50

メトキシカルボニル) メトキシ) キノリン。

【0218】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^3 が、モノ(アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニル、モノ(カルボキシアルキル) アミノカルボニル、モノ(ジ(アルコキシカルボニル) アルキル) アミノカルボニル、モノ(アルコキシカルボニル) (カルボキシ) アルキル) アミノカルボニル、又はモノ(ジカルボキシアルキル) アミノカルボニルである化合物である。

【0219】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニルメチル) アミノカルボニルキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル) アミノカルボニルキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル) アミノカルボニルキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-[(1-(メトキシカルボニルメチル)-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) アミノカルボニル] キノリン；

【0220】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-[(1-カルボキシ-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) アミノカルボニル] キノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-[(1-(メトキシカルボニル)-3-カルボキシプロピル) アミノカルボニル] キノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-[(1, 3-ジカルボキシプロピル) アミノカルボニル] キノリン。

【0221】

もう1つの好ましい種類のこのサブグループの化合物は、 R^3 が、(ジアルキルアミノカルボニルアルキル) (アルキル) アミノ、(カルボキシアルキル) (アルキル) アミノ、(ヒドロキシアルキル) (アルキル) アミノ、(ジアルキルアミノアルキル) (アルキル) アミノ、又はカルボキシアルキルアミノである化合物である。

【0222】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である：2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-(カルボキシメチル) アミノキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-((ジメチルアミノ) カルボニルメチル) (メチル) アミノキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル) (メチル) アミノキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カ

10

20

30

40

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-ジ (アセチル) アミノキノリン;

【0223】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-アセトアミドキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(メチル) (2-ヒドロキシエチル) アミノキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(メチル) (2-(ジメチルアミノ) エチル) アミノキノリン; 及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル) アミノキノリン。

【0224】

上記発明の要約に示されるようなもう1つの好ましいグループの式 (I) の化合物は、

aは、1又は2であり;

bは、1であり;

Aは、=CH-であり;

R¹は、アルコキシカルボニルであり;

R²は、水素、カルボキシアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり;

R³は、水素であり;

個々のR⁴は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びヒドロキシから成る群から独立して選択され;

R⁵は、水素であり;

R⁶は、-N(R⁷)-C(O)-であり;そして

R⁷は、水素又はアルキルである化合物である。

【0225】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化合物である: 2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニルナフタレン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニルナフタレン; 及び

2-[(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニルナフタレン。

【0226】

上記発明の要約に示されるようなもう1つの好ましいグループの式 (I) の化合物は、

aは、1であり;

bは、1であり;

Aは、=CH-又は=N-であり;

R¹は、アルコキシカルボニルであり;

【0227】

R²は、水素、アラルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) アルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はテトラヒドロフラノニルであり;

R³は、水素、アルコキシ又はカルボキシアルコキシであり;

個々のR⁴は、水素、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ、又はアルコキシカルボニルアルコキシであり;

R⁵は、水素であり;

R⁶は、-C(O)-N(R⁷)-であり;そして

R⁷は、水素、アルキル、又はカルボキシアルキルである化合物である。

【0228】

この種類の化合物の好ましい化合物は、次のものから成る群から選択されたそれらの化

10

20

30

40

50

合物である：2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(エトキシカルボニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシエチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(3-(メトキシカルボニル)フェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(3-カルボキシフェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

10

【0229】

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-1-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)メチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシブチル)カルボニル]アミノナフタレン；

2-[(1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(4-カルボキシフェニル)エチル)カルボニル]アミノナフタレン；

20

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル]アミノ-5-ヒドロキシナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル]アミノ-5-メトキシナフタレン；

【0230】

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル]アミノ-5-(カルボキシメトキシ)ナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル]アミノ-5-(3-(エトキシカルボニル)プロポキシ)ナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル]アミノ-5-(3-カルボキシプロポキシ)ナフタレン；

30

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル]アミノ-4-(カルボキシメトキシ)ナフタレン；

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル][カルボキシメチル]アミノナフタレン；及び

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル][カルボキシメチル]アミノ-4-メトキシナフタレン。

【0231】

発明の要約に示される本発明の医薬組成物のうち好ましい医薬組成物は、医薬的に許容できる賦形剤及び上記に示されるような式(I)の好ましい化合物を含んで成る。

40

発明の要約に示されるような式(I)の化合物の使用法のうち、好ましい方法は、上記に示されるような式(I)の好ましい化合物の使用法である。

【0232】

本発明の化合物の調製：

本発明の化合物は、次の反応スキームに記載される方法に従って調製される。次の反応スキームにおいて特別に調製されない本発明のそれらの化合物は、適切に置換された出発材料及び試薬を用いて、類似する合成方法により調製され得ることが理解される。本発明の化合物の調製の間、下記に記載されるように、その調製に使用される中間化合物上の追加の反応基(例えば、ヒドロキシ、アミノ又はカルボキシ基)が、当業者に知られている方法により、適切な保護基前駆体との所望する反応の前、中間化合物を処理することによ

50

って、適切な保護基により必要に応じて保護され得る。次に、保護基は、当業者に知られている方法により、例えば酸又は塩基加水分解により記載のようにして除去され得る。そのような保護基及び方法は、Green, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, 1991, Joh Wiley & Sons において詳細に記載される。好ましい窒素保護基は、“Boc”（*t*-ブトキシカルボニル）及び“CBZ”（ベンジルオキシカルボニル）である。

【0233】

発明の要約に記載のような式（I）の化合物のそのような保護された誘導体は、薬理的活性を有さないが、それらは、血栓活性により特徴づけられる疾病状態を有する哺乳類に投与され得、そしてその後、医薬的活性である本発明の化合物を形成するために身体において代謝され得ることは、当業者により理解されるであろう。従って、そのような誘導体は、“プロドラッグ”として記載され得る。式（I）の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に包含される。

次の記載においては、記載される式の置換基及び/又は変数の組合せは、そのような組合せが、当業者に知られている方法により単離され得る安定化合物をもたらす場合にのみ、可能であることが理解される。過渡的な化合物は、括弧により示される。

【0234】

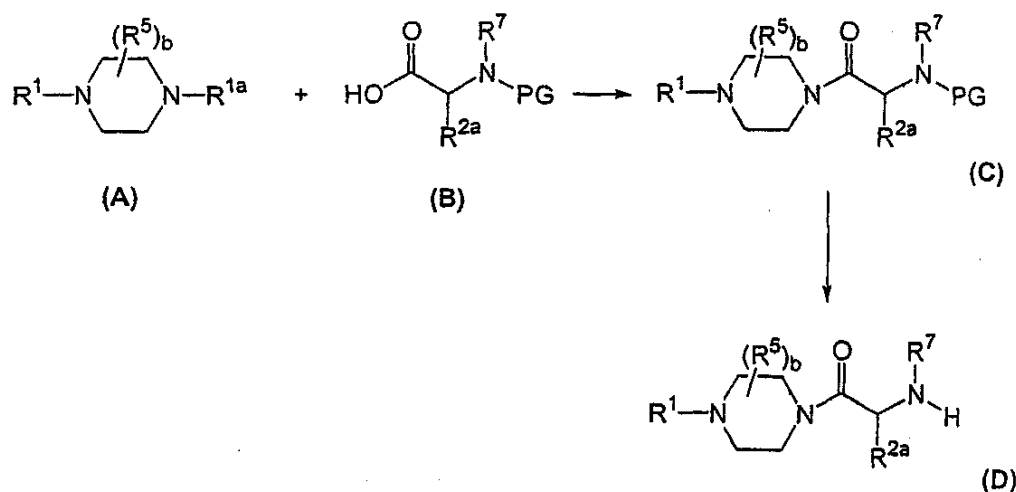
A. 式（D）の化合物の調製：

式（D）の化合物は、本発明の化合物の調製に使用される中間対である。それらは、下記反応スキーム1に記載のようにして調製され得、ここでb, R¹, R⁵及びR⁷は発明の要約に記載される通りであり；PGは窒素保護基であり；R^{1a}は水素又は窒素保護基であり、そしてR^{2a}は水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル又はシアノアルキルである：

【0235】

【化4】

反応スキーム1



【0236】

式（A）及び（B）の化合物は、例えばAldrichから市販されており、又は当業者に知られている方法に従って、又は本明細書に記載の酔うな方法により調製され得る。

一般的に、式 (D) の化合物は、まず、非プロトン性溶媒混合物、例えばテトラヒドロフラン (THF) 及び塩化メチレン中、式 (B) の化合物を、わずかに過剰等モル量のペプチドカップリング反応添加剤、例えば 1-ヒドロキシベンゾチオゾール (HOBT) 及びわずかに過剰等モル量のアミド形成のためのカップリング剤、例えば 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) より、周囲温度で処理することによって調製される。この混合物に、わずかに過剰等モル量の式 (A) (ここで、 R^{1a} は水素である) の化合物が添加され、そして得られる反応混合物が周囲温度で一晩、攪拌される。式 (C) の化合物は、標準の単離技法、例えば蒸発及び抽出によりその反応混合物から単離される。

【0237】

10

PGが何であるかに依存して、式 (C) の化合物は、標準の水素加条件下で、例えば水素下で、炭素上パラジウムによる処理により還元されるか、又は標準の加水分解下で処理され、式 (D) の化合物が形成され、これが濾過により反応混合物から単離される。

他方では、式 (A) (ここで、 R^1 は水素であり、そして R^{1a} は窒素保護基である) の化合物が、適切に置換された酸ハロゲン化物、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化カルバモイル、又はイソシアネートにより処理され、式 (A) の対応する適切に置換された化合物が生成され、次にこれが、標準の保護解除条件下で保護解除され、その後、式 (B) の化合物により処理され、式 (D) 及び (D) (ここで R^1 は発明の要約に記載されるとおりである) の化合物が形成される。

【0238】

20

B. 式 (1a) 及び (1b) の化合物の調製:

式 (1a) 及び (1b) の化合物は、式 (I) の化合物であり、そして反応スキーム 2 に記載のようにして調製され、ここで A は $=N-$ であり、そして R^5 は $-R^5(R^7)-C(=O)-$ であり; a 及び b は発明の要約に記載の通りであり; R^1 は、窒素保護基であるか又は発明の要約に記載の通りであり;

【0239】

R^{2a} は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル又はシアノアルキルであり; R^{3a} は、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、カルボキシアルキル、ジ(カルボキシ)アルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニルアルケニル、(シクロアルキル)(アルコキシカルボニル)アルキル、(シクロアルキル)(カルボキシ)アルキル、アミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキル、モノアラルキルアミノカルボニルアルキル、モノ(カルボキシアルキル)アミノカルボニルアルキル、モノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニルアルキル、カルボキシシクロアルキル、アルコキシカルボニルシクロアルキル、アミノカルボニルシクロアルキル、テトラヒドロフラノニル又はヘテロシクリルアルキルであり;

30

40

【0240】

R^{3b} は、アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジ(アルコキシカルボニル)アルコキシ、カルボキシアルコキシ、ジ(カルボキシ)アルコキシ、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、シアノアルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、カルボキシアルケニルオキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、(シクロアルキル)(アルコキシカルボニル)アルコキシ、(シクロアルキル)(カルボキシ)アルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノアラルキルアミノカルボニルアルコキシ、モノ(カルボキシアルキル)アミノカルボニルアルコキシ、モノ(アルコキシカルボニルアルキル)アミノカルボニルアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ

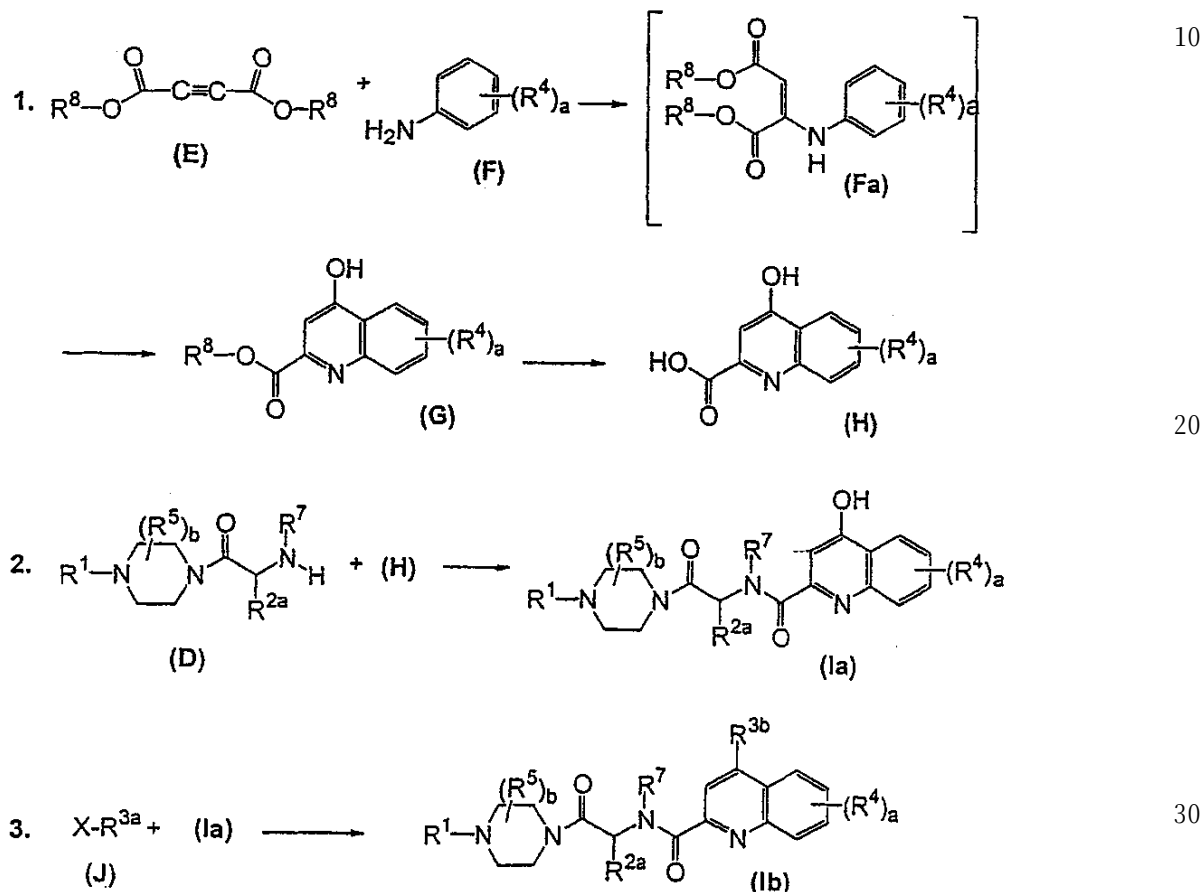
50

シ、アルコキシカルボニルシクロアルコキシ、アミノカルボニルシクロアルコキシ、テトラヒドロフランオキシ又はヘテロシクリルアルコキシであり； R^4 、 R^5 及び R^7 は発明の要約に記載の通りであり； R^6 はアルキル又はアラルキルであり；そしてXはハロである：

【0241】

【化5】

反応スキーム2



【0242】

式 (E)、(F) 及び (J) の化合物は、例えばAldrichから市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。他方では、式 (G) 及び (H) の化合物は、イギリス特許第1, 334, 705号に開示される方法により調製され得る。

一般的に、式 (Ia) 及び (Ib) の化合物は、まず、プロトン性溶媒、例えばメタノール中、式 (F) の化合物を、等モル量の式 (E) の化合物により、周囲温度で約30～約1時間、好ましくは約30分間、攪拌しながら、処理することによって調製される。溶媒は、蒸発により除去され、残留物が形成される。

【0243】

非プロトン性極性溶媒、例えば約200℃～約250℃、好ましくは約240℃に加熱されたジフェニルエーテルに、前記残留物を添加し、そして反応混合物の温度が、約30分～1時間、好ましくは約30分間、高温で維持され、この時点で反応混合物は、周囲温度に冷却される。得られる沈殿物は集められ、そして非プロトン性極性溶媒、例えば煮沸温度以下に前もって加熱されているエーテルにより洗浄され、式 (G) の化合物が得られる。煮沸温度でのプロトン性溶媒、例えばメタノールに前記混合物を溶解し、そして次に、前記混合物を、約1～約2日間、好ましくは約2日間、周囲温度に冷却することによる精製により、

10

20

30

40

50

式 (H) の化合物が得られ、これが標準技法により反応混合物から単離される。

【0244】

次に、非プロトン性溶媒混合物、例えば塩化メチレン及びN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中、式 (H) の化合物が、わずかに過剰等モル量のペプチドカップリング反応添加物、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 及びわずかに過剰等モル量のアミド形成のためのカップリング剤、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) により、周囲温度で処理される。次に、非プロトン性溶媒、例えば、塩化メチレン中、等モル量の化合物を、前記混合物に添加する。反応混合物を、周囲温度で約6~8時間、好ましくは約6時間、攪拌する。次に、式 (Ia) の化合物を、前記反応混合物から、標準の単離技法、例えば溶媒の蒸発、抽出及び濃縮により単離する。

10

【0245】

次に、式 (Ia) の化合物を、標準のウィリアムソン合成条件下で、例えば非プロトン性溶媒中、塩の存在、例えばPMF中、炭酸セシウムの存在下で、等モル量の式 (J) の化合物により、ほぼ周囲温度~100°Cの温度で処理する。その反応混合物を、約2~約10時間、好ましくは約10時間、攪拌する。次に、式 (Ib) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば分離用HPLCにより単離する。

さらに、式 (Ib) (ここで R^{2a} はアルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルである) の化合物を、当業者に知られている適切な加水分解条件下で処理し、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} はカルボキシアリルである) の化合物を形成する。

【0246】

20

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^{3b} はアルコキシカルボニルアルコキシ、ジ (アルコキシカルボニル) アルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アルコキシ、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニルアルコキシ、又はアルコキシカルボニルシクロアルコキシである) の化合物を、当業者に知られている適切な標準加水分解条件下で処理し、式 (Ib) (ここで、 R^{3a} はカルボキシアリル、ジ (カルボキシ) アルコキシ、カルボキシアリルケニルオキシ、(シクロアルキル) (カルボキシ) アルコキシ、モノ (カルボキシアリル) アミノカルボニルアルコキシ又はカルボキシシクロアルコキシである) の化合物を形成する。

【0247】

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^4 はニトロである) の化合物を、標準の還元条件下で還元し、式 (Ib) (ここで、 R^4 はアミノである) の化合物を形成する。そのような化合物をさらに、アルキル化剤、又はアシル化剤により処理し、式 (Ib) (ここで、 R^4 は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ又はジ (アルキルカルボニル) アミノである) の化合物を形成する。

30

【0248】

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^4 はハロである) の化合物を、式 HR^{3c} (ここで R^{3c} は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアリルアミノ又は任意に置換されたN-ヘテロシクリル (ここで、 HR^{3c} における水素はN-ヘテロシクリルにおける窒素に結合される) である) の化合物により、式 (Iw) の化合物について記載されるような類似する態様で処理し、式 (Ib) (ここで、 R^4 はアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアリルアミノ、又は任意に置換されたN-ヘテロシクリル (ここで、N-ヘテロシクリルは、N-ヘテロシクリルにおける窒素原子を通してキノリンを環に結合される) である) 化合物を形成する。それらの化合物をさらに、適切なアシル化剤により、標準のアシル化条件下で処理し、式 (Ib) (ここで、 R^4 はアルキルカルボニルアミノ又はジ (アルキルカルボニル) アミノである) の化合物を形成する。

40

【0249】

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} はシクロアルキルであり、そして/又は R^{3b} はシアノアルコキシである) の化合物を、標準条件下で、還流トルエン中、アジ化ナトリウム、トリブチル錫塩化物下で処理し、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} はテトラゾリルアルキルであり、そして/又は R^{3b} はテトラゾリルアルコキシである) の化合物を形成する。

50

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} はアミノアルキルである) の化合物を、標準のアシル下条件下で、非プロトン溶媒中、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下でハロアルキルスルホニルハロゲン化合物により処理し、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} はハロアルキルスルホニルアミノアルキルである) の化合物を形成する。

【0250】

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^4 はアルキルである) の化合物を、標準の臭素化条件下で、N-ブロモスクシンイミド四塩化炭素及びアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) により処理し、式 (Ib) (ここで、 R^4 はブロモアルキルである) の化合物を形成する。それらの化合物をさらに、求核試薬、例えばジアルキルアミン基により処理し、式 (Ib) (ここで、 R^4 はジアルキルアミノアルキルである) の化合物を形成する。

10

さらに、式 (Ib) (ここで、 R^4 はヒドロキシである) の化合物を、標準のエーテル合成条件、例えばウィリアムソンエーテル合成条件下で適切な基により処理し、式 (Ib) (ここで、 R^4 は、アルコキシ、アラルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ又はヘテロシクリルアルコキシである) の化合物を形成する。

【0251】

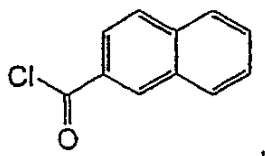
さらに、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} 及び/又は R^{3b} はカルボキシ基を含む) の化合物を、標準のエステル化条件、例えばフィッシャーエステル化条件下でエステル化し、式 (Ib) (ここで、 R^{2a} 及び/又は R^{3b} は対応するアルコキシカルボニル基を含む) の化合物を形成する。

20

他方では、反応スキーム 1 において調製されたような式 (D) の化合物を、市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製される次の構造式：

【0252】

【化 6】



30

【0253】

で表される化合物により、標準のアシル化条件下で処理し、本発明の追加の化合物を形成する。

キノリン環上の置換に関して、所望しない位置異性体の形成を回避する本発明の化合物の調製に使用される中間体を製造する好ましい方法が、反応スキーム 2a に示され、ここで R^{4b} はアルキル、アルコキシ、アラルコキシ、カルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、ジ (アルキルカルボニル) アミノ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ又はヘテロシクリルアルコキシであり；

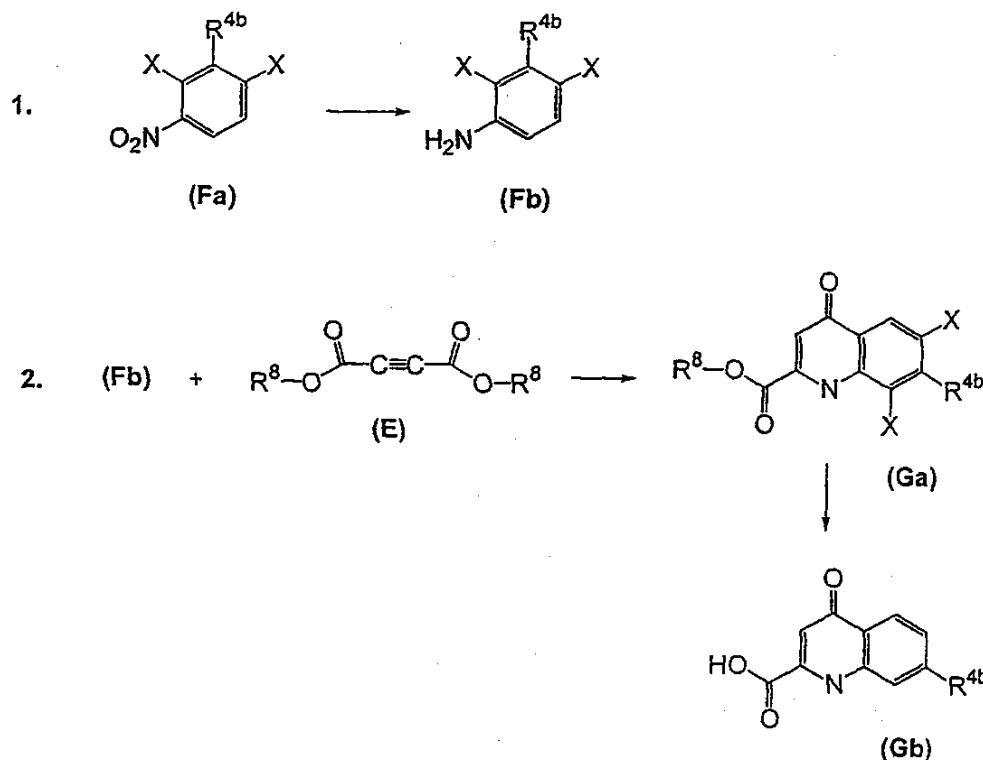
40

X はヨード、クロロ又はブロモであり；そして R^8 はアルキル又はアラルキルである：

【0254】

【化 7】

反応スキーム 2 a



10

20

【0255】

式 (Fa) 及び (E) の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製され得る。

一般的に、式 (Gb) の化合物を、まず、式 (Fa) の化合物を、還元剤、例えば塩化第II 30
錫・2H₂Oにより、標準の化学還元条件、例えばプロトン性溶媒下で処理することによって調製し、式 (Fb) の化合物を形成し、これを、標準の単離条件により反応混合物から単離する。

【0256】

次に、プロトン性溶媒、例えばメタノール中、式 (Fb) の化合物を、わずかに過剰の等モル量の式 (E) の化合物により、還流温度で、約2～約4時間、好ましくは約4時間、処理する。次に、反応混合物を濃縮する。有機溶媒を、約240～約260℃の非煮沸温度に過熱し、そして次に、濃縮物を溶媒に添加する。混合物の温度を、約10～20分間、好ましくは約20分間、非煮沸温度で維持する。次に、反応混合物を、周囲温度にゆっくりと冷却し、そして有機溶媒により希釈する。式 (Ga) の化合物を、標準の単離技法、例えば濾過により、反応混合物から単離する。 40

【0257】

式 (Ga) の化合物を、標準の加水条件下での加水分解剤により処理し、そして次に、標準の還元条件、例えば水素ガス及び炭素上パラジウム下で処理し、式 (Gb) の化合物を形成する。

次に、式 (Gb) の化合物を、反応スキーム 1 における式 (G) の化合物の代わりに使用し、式 (Ia) 及び (Ib) の化合物を調製する。

【0258】

C. 式 (Ic) 及び (Id) の化合物の調製：

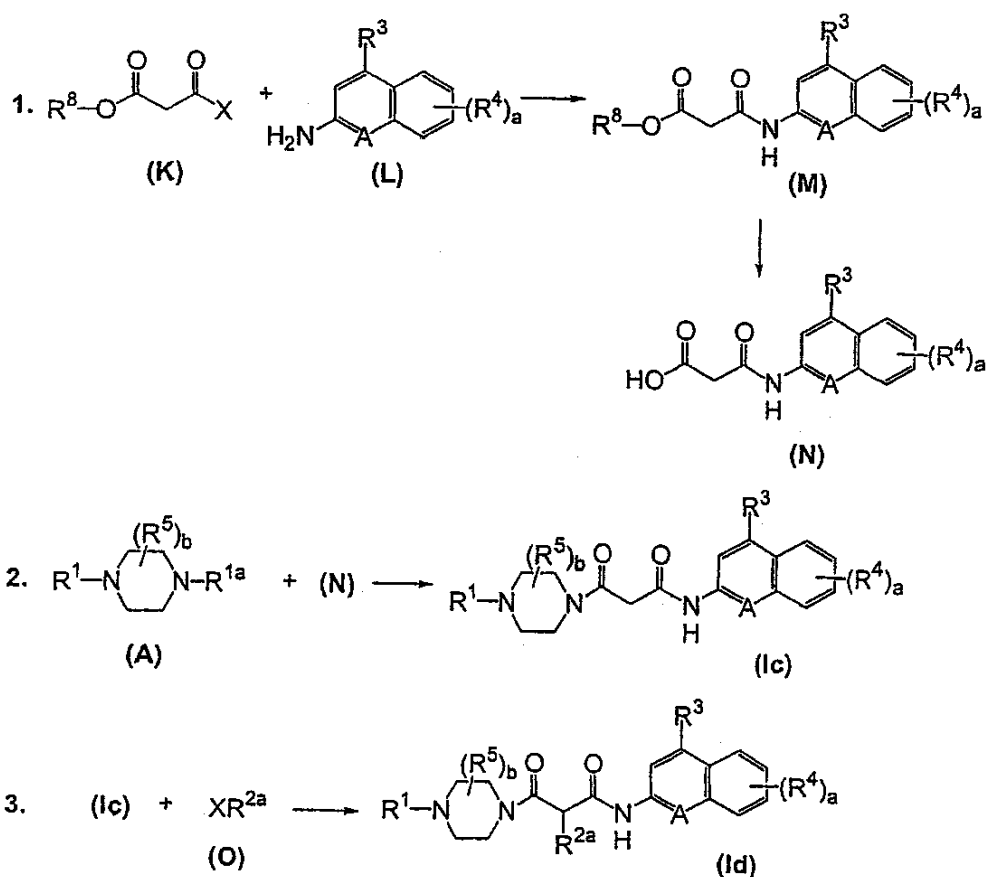
式 (Ic) 及び (Id) の化合物は、式 (I) (ここで、R⁶は-C(O)-N(R⁷)であり、R⁷は水素 50

である)の化合物であり、そして反応スキーム3に記載のようにして調製され、ここでA, a, b, R¹, R³, R⁴及びR⁵は、本発明の要約に記載の通りであり; R¹⁰は水素であり; R^{2a}はアルキル、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、テトラヒドロフラノニル、又はヘテロシクリルアルキルであり; R⁸はアルキル又はアラルキルであり;そして個々のXは独立してハロである:

【0259】

【化8】

反応スキーム3



【0260】

式(A)、(K)、(K)及び(O)の化合物は、Aldrichから市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製され得る。

一般的に、式(Ic)及び(Id)の化合物を、まず、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式(L)の化合物を、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、わずかに過剰等モル量の式(K)の化合物により、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、約5～約10℃の温度で処理することによって調製する。その反応混合物を、約30分～約1時間、好ましくは約1時間、約5～約15℃、好ましくは約10℃の温度で攪拌する。次に、式(M)の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出及び蒸発により単離する。

【0261】

次に、式 (M) の化合物を、標準の加水分解条件、例えばプロトン性溶媒、例えばメタノール中、水酸化リチウムによる処理下で加水分解し、式 (N) の化合物を形成し、これを、反応混合物から、標準の単離技法、例えば反応混合物の酸性化、有機溶媒抽出及び蒸発により単離する。式 (N) (ここで、 R^3 置換基はカルボキシ基を含む) の化合物を、次の段階の前、保護する。

塩基、例えばトリエチレンアミンの存在下で、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (N) の化合物、及びわずかに過剰の等モル量のペプチドカップリング剤、例えば HOBt 及び/又は EDCI を、周囲温度で、式 (A) の化合物により処理する。得られる反応混合物を、約 6～12 時間、好ましくは約 12 時間、周囲温度で攪拌する。式 (Ic) の化合物を、標準の単離技法により反応混合物から単離する。

10

【0262】

非プロトン性溶媒、例えば DMF 中、式 (Ic) の化合物を、非プロトン性溶媒中、強塩基、例えば DMF 中、水素化ナトリウムの懸濁液に添加する。得られる反応混合物を、周囲温度で数分間、好ましくは約 5 分間、攪拌する。次に、非プロトン性溶媒、例えば DMF 中、等モル量の式 (O) の化合物を、前記反応混合物に添加する。約 10～約 20 分後、好ましくは約 10 分後、水の添加による反応の急冷の後、式 (Id) の化合物を、前記反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出、蒸発、及びフラッシュクロマトグラフィーによる精製により単離した。

【0263】

20

式 (Id) (ここで、 R^{2a} はアリール (アルコキシカルボニルにより置換される)、アラキル (アルコキシカルボニルにより置換される)、アルコキシカルボニルアラキルチオアラキル、アルコキシカルボニルアラキル、アラロコキシカルボニルアラキル、アルコキシカルボニルアラコキシカルボニルアラキル、アラロコキシカルボニルアミノアラキル、アルコキシカルボニルアラキルアミノカルボニルアラキル、(アルコキシカルボニルアラキル) (アラキル) アミノカルボニルアラキル、ヘテロシクリルアラキル (ここで、ヘテロシクリル基はアルコキシカルボニルにより置換される) である) の化合物を、さらに標準の加水分解又は保護解除条件下で処理し、式 (Id) (ここで、 R^{2a} はアリール (カルボキシにより置換される)、アラキル (カルボキシにより置換される)、カルボキシアラキルチオアラキル、カルボキシアラキル、カルボキシアラコキシカルボニルアラキル、アミノアラキル、アミノカルボニル、アラキル、(カルボキシアラキル) (アラキル) アミノカルボニルアラキル、ヘテロシクリルアラキル (ヘテロシクリル基はカルボニルにより置換される)) の化合物を得る。

30

【0264】

類似する態様で、式 (Ic) 又は I(d) (ここで R^3 置換基は保護されたカルボキシ基を含む) の化合物を、処理し、式 (Ic) 及び (Id) (ここで R 置換基は遊離カルボキシ基を含む) の対応する化合物を形成する。

式 (Ic) 及び (Id) の化合物をさらに、標準条件下で適切なアルキル化剤により処理し、式 (Ic) 及び (Id) (ここで、 R^7 はアラキル、カルボキシアラキル又はアルコキシカルボニルアラキル (R^7) である) の化合物を形成する。

40

【0265】

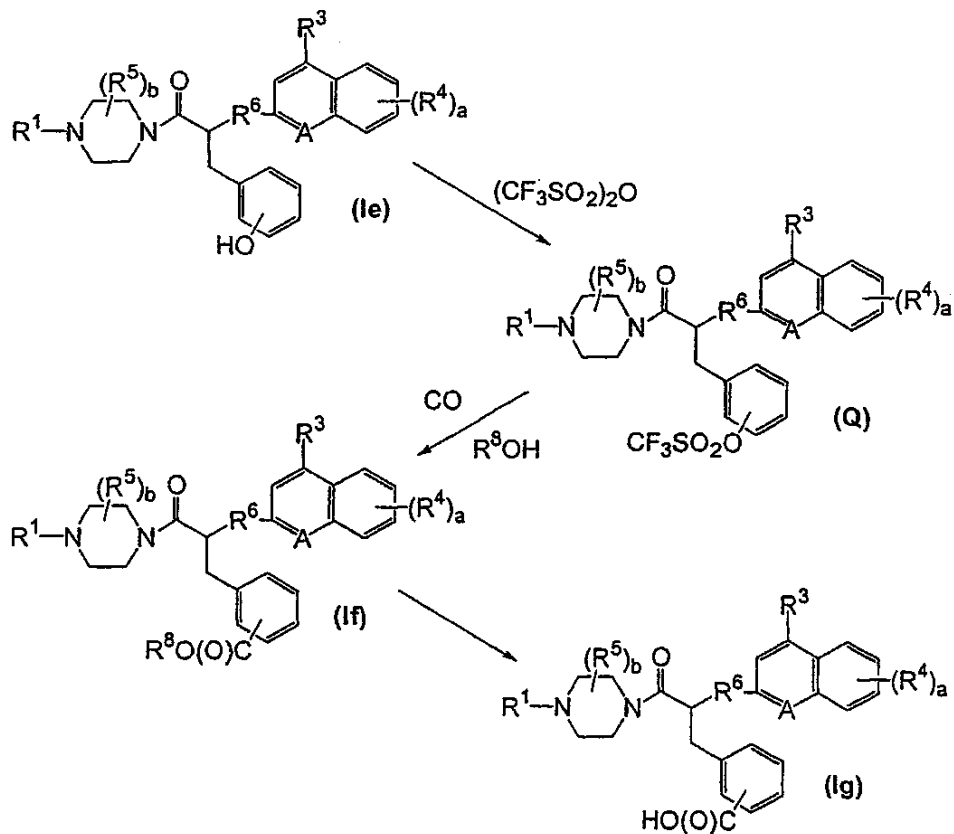
D. 式 (If) 及び (Ig) の化合物の調製:

式 (If) 及び (Ig) の化合物は、式 (I) の化合物であり、そして反応スキーム 2 及び反応スキーム 3 に記載のようにして合成された式 (I) (ここで、 R^{2a} はヒドロキシベンジルである) の化合物である。式 (Ie) の化合物から、下記反応スキーム 4 に記載のようにして調製する。次の反応スキーム 4 においては、 R^6 及び A は発明の要約に記載の通りであり; R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , a 及び b は、上記反応スキーム 2 及び 3 に記載の通りであり; そして R^8 はアラキル又はアラロキルである:

【0266】

【化 9】

反応スキーム 4



【0267】

式 (Ie) の化合物を、本明細書に開示されるようにして調製する。 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ は市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。

一般的に、式 (If) 及び (Ig) の化合物は、まず、塩基、例えばトリエチルアミン及び/又はジメチルアミノピリジンの存在下で $-40 \sim -30^\circ\text{C}$ 、好ましくは -30°C の温度で、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (Ie) の化合物を、過剰等モル量の $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ により処理することによって調製される。得られる反応混合物を、周囲温度に暖める。次に、式 (Q) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば蒸発、及びフラッシュクロマトグラフィーによる精製により単離する。

【0268】

非プロトン性溶媒及び塩基中、式 (Q) の化合物を、式 R^8OH の化合物及びパラジウム (I) 触媒の存在下で周囲温度で一酸化炭素により処理する。反応混合物を、約 $50 \sim 100^\circ\text{C}$ に、約 30 分～約 1 時間、加熱する。反応混合物を、周囲温度に冷却し、そして式 (If) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば濾過、濃縮、及びフラッシュカラムクロマトグラフィーにより単離する。

式 (If) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、式 (Ig) の化合物を形成する。

【0269】

E. 式 (Ih) の化合物の調整：

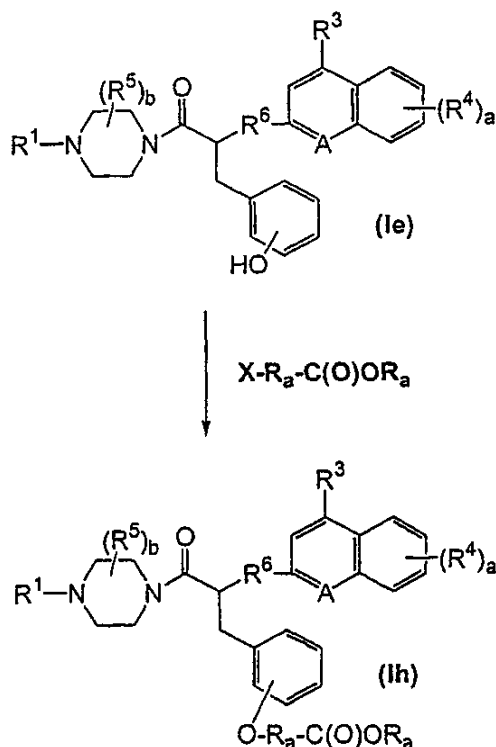
式 (Ih) の化合物は、式 (I) の化合物であり、そして本明細書に記載のようにして調製された式 (I) の化合物である、式 (Ie) の化合物から、下記のようにして調製される。特に、次の反応スキーム 5 においては、 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, a 及び b は、発明の要

約に記載の通りであり；個々のRaは独立して、アルキル基であり；そしてXはハロである：

【0270】

【化10】

反応スキーム5



【0271】

式(Ie)の化合物は、本明細書に開示される方法により調製される。式 $X-R_a-C(O)OR_a$ （式中、個々のRaは独立して、アルキル基である）の化合物は、市販されているか、又は当業界に知られている方法に従って調製され得る。

一般的には、式(Ih)の化合物は、塩基、好ましくは炭酸セシウムの存在下で、非プロトン性溶媒、例えばDMF中、式(Ie)の化合物を、式 $X-R_a-C(O)OR_a$ （式中、Xはハロ、好ましくはブロモ又はクロロであり、そして個々のRaは独立して、アルキル基である）の化合物により処理することによって調製される。得られる反応混合物を、周囲温度で約4～約8時間、好ましくは約6時間、攪拌する。式(Ig)の化合物を、その反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出、蒸発、及びHPLCによる精製により単離する。

式(Ih)の化合物を、標準の加水分解条件下で、さらに、加水分解し、その反応する酸置換基を有する化合物を形成する。

【0272】

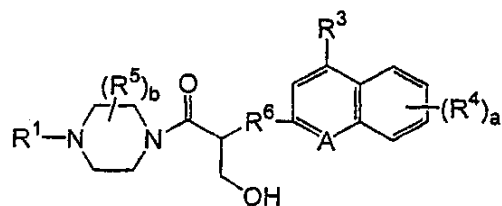
F. 式(Ij)の化合物の調製：

式(Ig)の化合物は、本発明の化合物であり、そして本明細書に記載のようにして調製された式(I)の化合物である、(Ij)の化合物から、下記反応スキーム6に記載のようにして調製する。次の反応スキーム6においては、 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, a及びbは、発明の要約に記載の通りであり；個々のRaは独立して、アルキル基であり；そしてXはハロである：

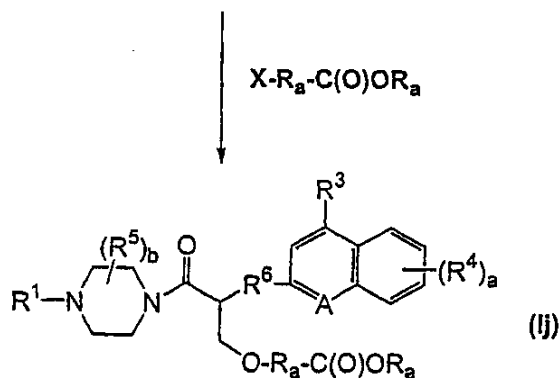
【0273】

【化 1 1】

反応スキーム 6



10



20

【0274】

式 (Ij) の化合物は、本明細書に開示される方法により調製される。式 $\text{X-R}_a\text{-C(O)OR}_a$ の化合物は、市販されており、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。

一般的に、式 (Ij) の化合物は、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、式 (Ij) の化合物を、約 -5°C ～ 約 5°C 、好ましくは 0°C の温度で、塩基、例えばカリウムヘキサメチルジシラジドの存在下で、式 $\text{X-R}_a\text{-C(O)OR}_a$ (式中、X はハロ、好ましくはブロモであり、そして個々の R_a は独立して、アルキル基である) の化合物により処理することによって調製される。得られる反応混合物を、約 30 分～2 時間、好ましくは 1 時間、約 -5°C ～ 約 5°C 、好ましくは 0°C 温度で攪拌する。反応を、水の添加により急冷する。式 (Ij) の化合物を、反応化合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出、濃縮、及びシリカゲルを通しての溶出による精製により単離する。

30

式 (Ij) の化合物をさらに、標準の加水分解条件下で加水分解し、その対応する酸置換基を有する化合物を形成する。

【0275】

G. 式 (II)、(Im) 及び (In) の化合物の調製：

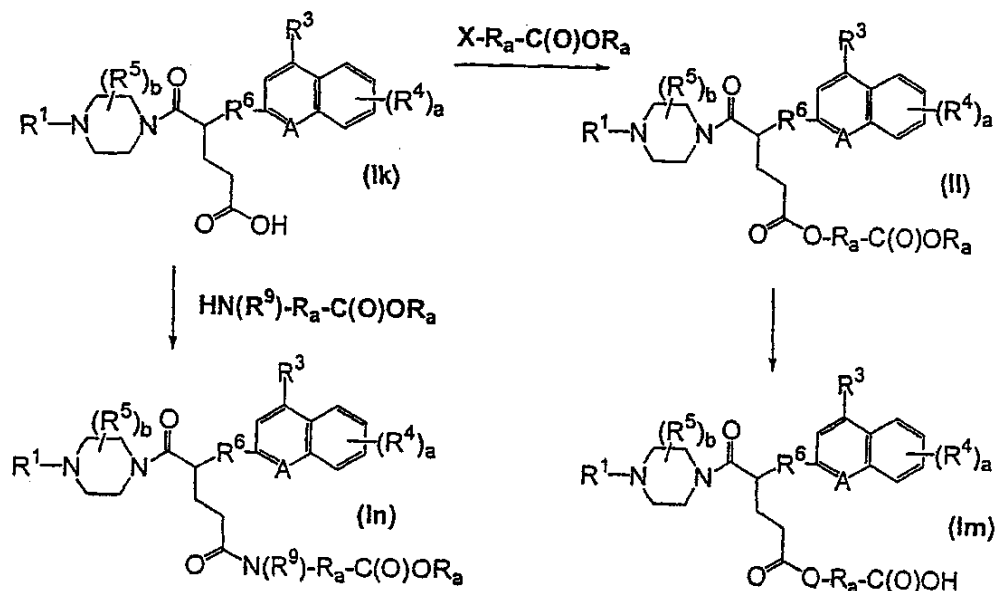
式 (II)、(Im) 及び (In) の化合物は、式 (I) の化合物であり、そして下記反応スキーム 7 に記載のようにして、本明細書に記載のようにして調製された式 (I) の化合物である、式 (Ik) の化合物から調製される。次の反応スキーム 7 においては、A, a, b, R^1 , R^3 , R^4 及び R^6 は、発明の要約に記載の通りであり；個々の R_a は独立して、アルキル基であり； R^9 は水素又はアルキルであり；そして X はハロである：

40

【0276】

【化 1 2】

反応スキーム 7



10

20

【0277】

式 (Ik) の化合物は、本明細書に開示される方法に従って調製される。式 $HN(R^9)-R_a-C(O)OR_a$ 及び式 $X-R_a-C(O)OR_a$ の化合物は、市販されており、又は当業界に知られている方法に従って調製され得る。所望には、式 (Ik) (式中、 R^3 はヒドロキシであるか、又はヒドロキシ基を含む) の化合物を、所望しない副反応を回避するために、適切な酸素-保護基により保護され得る。

【0278】

一般的に、式 (II) 及び (Im) の化合物は、非プロトン性溶媒、例えば DMF 中、式 (Ik) の化合物を、過剰等モル量の式 $X-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 X はハロ、好ましくはブromoであり、そして個々の R_a は 2-[(4-(n-ブチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリンである) の化合物により処理することによって調製される。反応混合物を、約 45~約 55°C 好ましくは約 50°C の温度に、約 30 分~約 1 時間、好ましくは約 1 時間、加熱する。次に、式 (II) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出及び蒸発により単離する。

30

非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (II) の化合物を、標準の加水分解条件下で処理し、式 (Im) の化合物を形成する。

【0279】

一般的に、式 (In) の化合物は、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、式 (Ik) の化合物を、わずかに過剰の等モル量の式 $HN(R^9)-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 R^9 は水素又はアルキルであり、そして個々の R_a は独立して、アルキル基である) の化合物により、等モル量のペプチドカップリング剤、例えば EDCI 及び/又は HOBt、及びプロトンスキャベンジャー、例えばジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の存在下で処理することによって調製される。反応混合物を、約 6~約 16 時間、好ましくは約 12 時間、撹拌する。式 (In) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出、濃縮、及びシリカゲルを通しての溶出による精製により単離する。

40

式 (In) の化合物を、標準の加水分解条件下でさらに加水分解し、その対応する酸置換基を有する化合物を形成する。

【0280】

H. 式 (Ip) の化合物の調製：

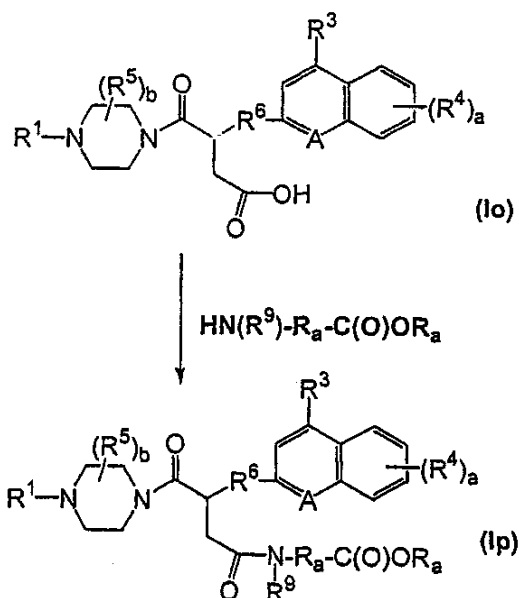
50

式 (Ip) の化合物は、式 (I) の化合物であり、そして上記反応スキーム 2 に記載のようにして調製された式 (I) の化合物である、式 (Io) の化合物から、下記反応スキーム 8 に記載のようにして調製される。次の反応スキーム 8 においては、A, a, b, R¹, R³, R⁴, R⁵ 及び R⁶ は、発明の要約に記載の通りであり；個々の Ra は独立して、アルキル基であり、そして Ra は水素又はアルキルである：

【0281】

【化13】

反応スキーム 8



【0282】

式 (Io) の化合物は、本明細書に記載のようにして調製される。式 $\text{HN}(\text{R}^9)\text{-Ra-C}(\text{O})\text{OR}_a$ の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。

一般的に、式 (Ip) の化合物は、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、式 (Io) の化合物を、わずかに過剰の等モル量の式 $\text{HN}(\text{R}^9)\text{-Ra-C}(\text{O})\text{OR}_a$ (式中、R⁹ は水素又はアルキルであり、そして個々の Ra は独立して、アルキル基である) の化合物により、等モル量のペプチドカップリング剤、例えば EDCI 及び/又は HOBt、及びプロトンスキャベンジャー、例えばジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の存在下で処理することによって調製される。反応混合物を、約 6 ～ 約 16 時間、好ましくは約 12 時間、撹拌する。式 (Ip) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出、及び濃縮により単離する。

所望には、式 (Ip) の化合物をさらに、標準条件下で加水分解し、その対応する酸置換基を有する化合物を形成する。

【0283】

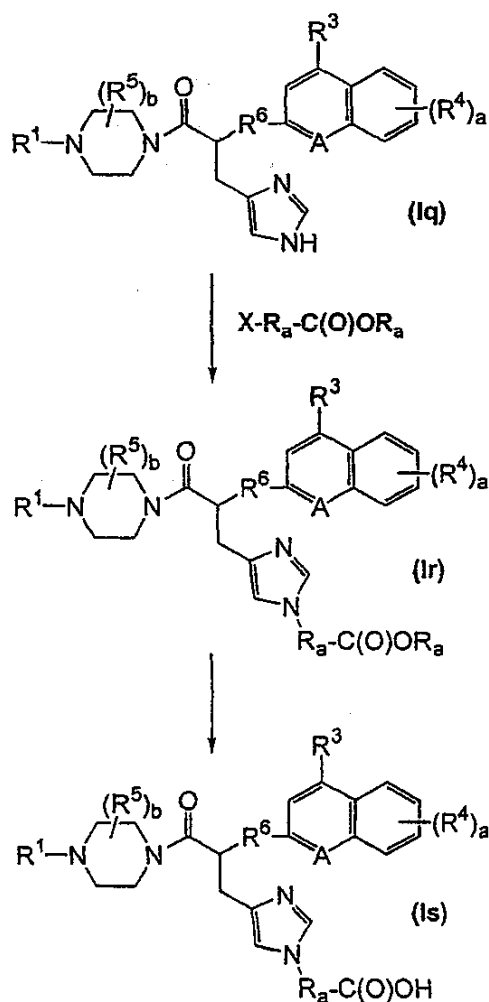
I. 式 (Ir) 及び (Is) の化合物の調製：

式 (Ir) 及び (Is) の化合物は、式 (I) の化合物であり、そして上記反応スキーム 2 に記載のようにして調製された式 (I) の化合物である、式 (Iq) の化合物から、下記反応スキーム 9 に記載のようにして調製される。次の反応スキーム 9 においては、A, a, b, R¹, R³, R⁴, R⁵ 及び R⁶ は、発明の要約に記載の通りであり；個々の Ra は独立して、アルキル基であり、そして X はハロである：

【0284】

【化 1 4】

反応スキーム 9



【0285】

式 (Iq) の化合物を、本明細書に記載される方法により、又は当業者に知られている方法に従って調製する。式 $X-R_a-C(O)OR_a$ の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製され得る。

一般的に、式 (Ir) 及び (Is) の化合物は、まず、非プロトン性溶媒、例えばDMF中、式 (Iq) の化合物を、わずかに過剰等モル量の式 $X-R_a-C(O)OR_a$ (式中、Xはハロ、好ましくはブロモであり、そして個々の R_a は独立して、アルキル基である) の化合物により、塩基、例えば炭酸カリウム及び金属ハロゲン化物、例えばヨウ化ナトリウムの存在下で処理することによって調製される。反応混合物を、約40℃～約60℃、好ましくは約50℃で、約30分～約1時間、好ましくは約1時間、加熱する。式 (Ir) の化合物を、反応混合物から、標準の技法、例えば発熱及びフラッシュカラムクロマトグラフィーにより単離する。

式 (Ir) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、式 (Is) の化合物を形成する。

【0286】

J. 式 (It) の化合物の調製：

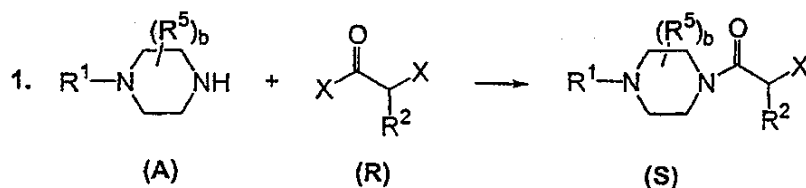
式 (It) の化合物は、式I (式中、Aは=N-であり、そして R^6 は $-N(R^7)-C(O)-$ である) の化合物であり、そして下記反応スキーム10に記載のようにして調製され、ここでa, b,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 及び R^5 は、発明の要約に記載の通りであり； R^{7a} はカルボキシアルキル又はアルコキシカルボニルアルキルであり；そして個々のXは独立して、ハロである：

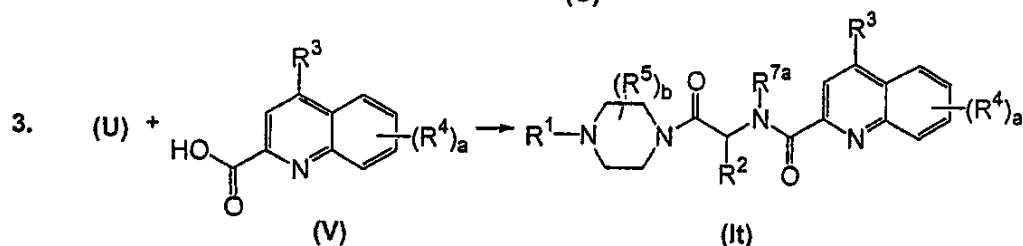
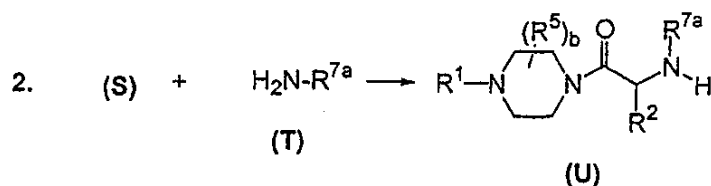
【0287】

【化15】

反応スキーム10



10



20

【0288】

式 (A)、(R) 及び (T) の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。式 (V) の化合物は、本明細書に開示される方法に従って調製され得る。

30

一般的に、式 (It) の化合物は、まず、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (A) の化合物を、1.5等モル量の式 (R) の化合物により、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、約 -10°C ～約 10°C 、好ましくは約 0°C の濃度で処理することによって調製される。得られる反応物を、周囲温度で、約2～約6時間、好ましくは約2時間、攪拌する。式 (S) の化合物を、標準の単離技法により反応混合物から単離する。

【0289】

次に、式 (S) の化合物を、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で、等モル量の式 (T) の化合物により処理する。得られる反応混合物を、約 40°C ～約 60°C 、好ましくは約 50°C の温度で、約30分～約2時間、好ましくは約1時間、攪拌する。式 (U) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出及び蒸発により単離する。

40

塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (V) の化合物、及びわずかに過剰の等モル量のペプチドカップリング剤、例えばHOB T及び/又はEDCIに、式 (U) の化合物を添加する。その反応混合物を、周囲温度で、約6～約16時間、好ましくは約12時間、攪拌する。式 (It) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば溶媒の蒸発及びフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により単離する。

次に、式 (It) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、その対応する酸置換基を有する化合物を形成する。

【0290】

K. 式 (Iu) の化合物の調製：

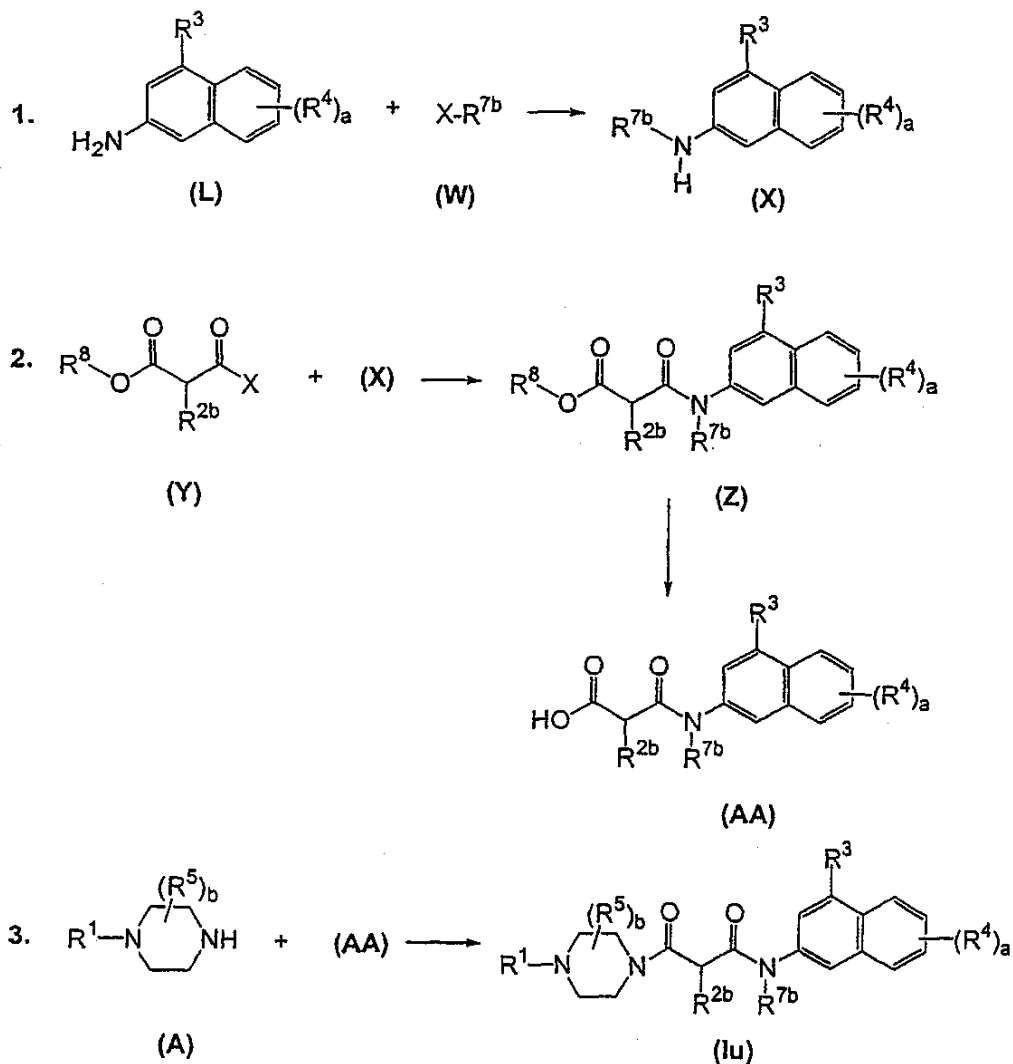
50

式 (Iu) の化合物は、式 I (式中、A は $=C-$ であり、そして R^6 は $-C(O)-N(R^7)$ である) の化合物であり、そして下記反応スキーム 11 に記載のようにして調製され、ここで a, b, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 及び R^5 は、発明の要約に記載の通りであり； R^{2a} は水素であり； R^{7a} はアルコキシカルボニルアルキル又であり； R^8 はアルキル又はアラルキルであり、そして個々の X は独立して、ハロである：

【0291】

【化16】

反応スキーム 11



【0292】

式 (L)、(W)、(Y) 及び (A) の化合物は、市販されているか、又は当業者に既知の方法に従って調製される。

一般的に、式 (Iu) の化合物は、まず、非プロトン性溶媒、例えば DMF 中、式 (L) の化合物を、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で過剰等モル量の式 (W) の化合物により処理することによって調製される。得られる反応混合物を、周囲温度で、約 6 ～ 約 24 時間、好ましくは約 24 時間、攪拌する。式 (X) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出及び蒸発により単離する。

【0293】

非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (X) の化合物を、塩基、例えばトリエ

チルアミンの存在下で、過剰の等モル量の式 (Y) の化合物により処理する。得られる反応混合物を、周囲温度で、約 6 時間～約 2 日、好ましくは約 12 時間、攪拌する。式 (Z) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば溶媒の蒸発及びフラッシュクロマトグラフィーによる精製により単離する。次に、式 (Z) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、式 (AA) の化合物を形成する。

【0294】

塩基、例えばトリエチルアミン、及び等モル量のペプチドカップリング試薬、例えば HOBt 及び EDCI の存在下で、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、式 (AA) の化合物を、等モル量の式 (A) の化合物により処理する。その反応混合物を、約 6 ～ 約 16 時間、好ましくは 16 時間、攪拌する。式 (Iu) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば濃縮、有機溶媒抽出、溶媒の蒸発、及びフラッシュカラムのクロマトグラフィーによる精製により単離する。

10

次に、式 (Iu) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、その対応する酸置換基を有する化合物を形成する。

【0295】

L. 式 (Iv) 及び式 (Iw) の化合物の調製：

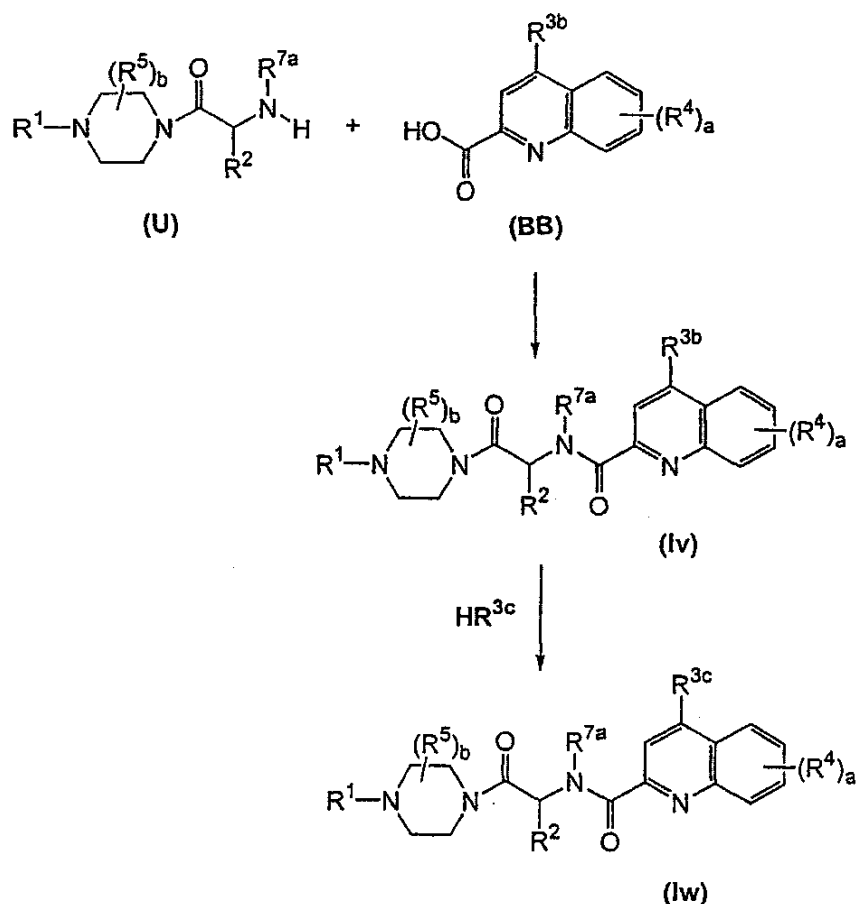
式 (Iv) 及び (Iw) の化合物は、式 (I) (式中、A は =N- であり、そして R^6 は -N(R^7)-C(0)- である) の化合物であり、そして反応スキーム 12 に記載のようにして調製され、ここで a, b, R^1 , R^2 , R^4 及び R^5 は上記発明の要約に記載される通りであり； R^{2a} はアルコキシカルボニルアルキル又はカルボキシであり； R^{3b} はハロであり； R^{3a} は任意に置換された N-ヘテロシクリル、(カルボキシアルキル) (アルキル) アミノ又はカルボキシアルケニルであり；そして R^{7a} は水素又はアルキルである：

20

【0296】

【化 17】

反応スキーム12



【0297】

式 (U) の化合物は、本明細書に開示される方法により調製される。式 (BB) の化合物は市販されているか、又はMonatsh. Chem. (1921), Vol. 42, p. 89又はJ. Org. Chem. (1947), Vol. 12, p. 456に開示される方法に従って調製され得る。式 HR^{3c} の化合物は市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。

【0298】

一般的に、式 (Iv) 及び (Iw) の化合物は、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、式 (BB) の化合物を、塩基、例えばトリエチルアミン及びわずかに過剰の等モル量のペプチドカップリング剤、例えばHOBT及び/又はEDCIの存在下で等モル量の式 (U) の化合物により処理することによって調製される。得られる反応混合物を、周囲温度で、約6～約16時間、好ましくは約16時間、攪拌する。式 (Iv) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出及びフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により単離する。式 (Iv) の化合物をさらに、標準の加水分解条件下で処理し、式 (Iw) の追加の化合物を形成する。

【0299】

次に、非プロトン性溶媒、例えばジメチルスルホキシド中、式 (Iv) の化合物を、塩基、例えばDIEAの存在下で、過剰の等モル量の式 HR^{3c} の化合物により処理する。得られる反応混合物を、約100～約110℃、好ましくは約110℃に、約6～約24時間、好ましくは約18時間、攪拌する。次に、得られる反応混合物を、強塩基、例えば水酸化リチウムにより、約2～約4時間、好ましくは約4時間、処理し、式 (Iw) の化合物を形成し、これを、分

離用HPLCにより反応混合物から単離する。

【0300】

他方では、式 (Iv) の化合物を、式 HR^{3c} (式中、 R^{3c} はカルボキシアルケニルである) の化合物により、パラジウム触媒条件下で処理し、式 (Iw) (式中、 R^{3c} はカルボキシアルケニルである) の化合物により、パラジウム触媒条件下で処理し、式 (Iw) (式中、 R^{3c} はカルボキシケニルである) の化合物を形成する。

他方では、式 (Iv) 及び (Iw) (式中、 R^2 基はエステル基、例えばアルコキシカルボニルを含む) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、式 (Iv) 及び (Iw) (式中、 R^2 基はその対応するカルボキシ基を含む) 化合物を形成する。

【0301】

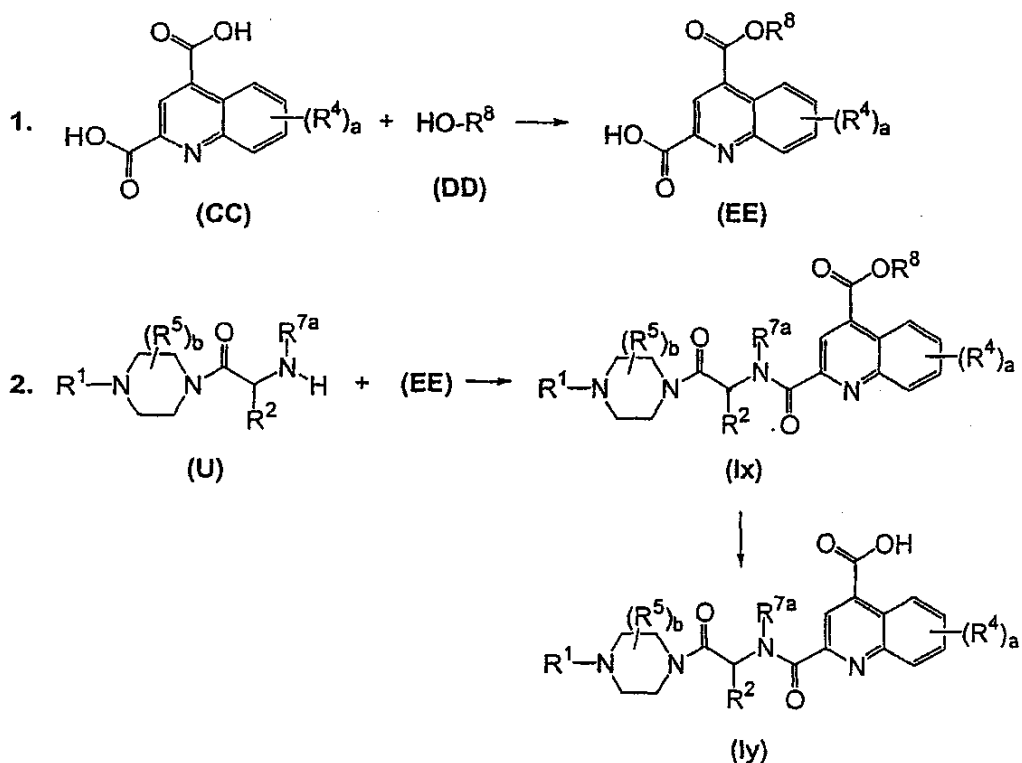
M. 式 (Ix) 及び式 (Iy) の化合物の調製：

式 (Ix) 及び (Iy) の化合物は、式 (I) (式中、A は =N- であり、そして R^6 は -N(R^7)-C(O)- である) の化合物であり、そして反応スキーム13に記載のようにして調製され、ここで a, b, R^1 , R^2 , R^4 及び R^5 は上記発明の要約に記載される通りであり； R^{7a} は水素又はアルキルであり；又は R^8 はアルキル又はアラルキルである：

【0302】

【化18】

反応スキーム13



【0303】

式 (CC) の化合物は、例えばAldrich Co. から市販されている。式 (DD) の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。式 (U) の化合物は、本明細書に開示される方法又は当業者に知られている方法により調製され得る。

一般的に、式 (Ix) 及び式 (Iy) の化合物を、まず式 (CC) の化合物を、ハロゲン化剤、例えばクロロトリメチルシラン (TMSCI) により処理することによって調製し、その対応する酸ハロゲン化物、好ましくはその対応する酸塩化物を形成し、次にこれを、過剰モル量の式 (DD) の化合物により処理し、式 (EE) の化合物を形成する。

【0304】

次に、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、式 (EE) の化合物を、わずかに過剰の等モル量のペプチドカップリング剤、例えばHOBT及び/又はEDCIの存在下で、わずかに過剰の等モル量の式 (U) の化合物により処理する。得られる溶液を、約6～約18時間、好ましくは約16時間、攪拌する。式 (Ix) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば生成物の濃縮、有機溶媒抽出、蒸発、及びフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により単離する。式 (Ix) の化合物を、標準の加水分解条件下で処理し、式 (Iy) の化合物を形成する。

【0305】

式 (Iy) の化合物をさらに、標準のペプチドカップリング反応条件下で、例えば標準のペプチドカップリング剤、例えばHOBT及びEDCIの存在下で、化合物、例えば置換されたアミン、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミン又はモノ (ジアルコキシカルボニルアルキル) アミンにより処理し、式 (Iy) (式中、 R^4 はアミノカルボニル、モノ (アルコキシカルボニルアルキル) アミノカルボニル又はモノ (ジ (アルコキシカルボニル) アルキル) アミノカルボニルである) の化合物を形成する。それらの化合物を、標準の加水分解条件下でさらに処理し、式 (Iy) (式中、 R^4 は、モノ (カルボキシアリル) アミノカルボニル、モノ ((アルコキシカルボニル) (カルボキシ) アルキル) アミノカルボニル又はモノ (ジカルボキシアリル) アミノカルボニルである) の化合物を形成する。

10

【0306】

N. 式 (Iz) の化合物の調製：

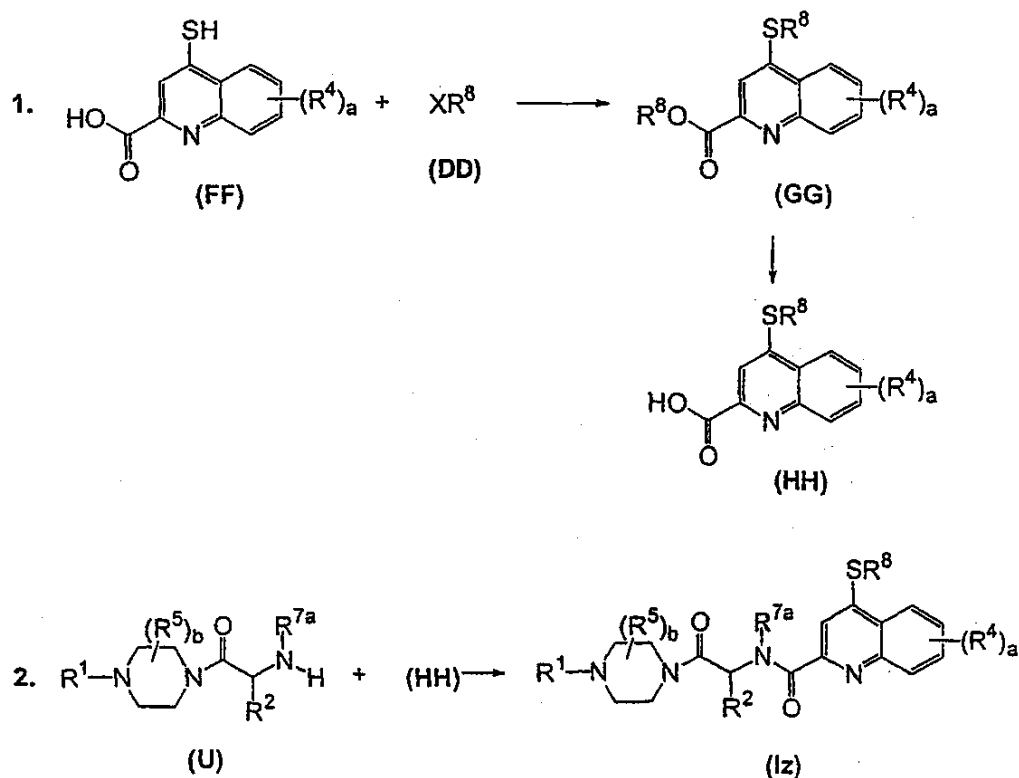
20

式 (Iz) の化合物は、式 (I) (式中、Aは=N-であり、そして R^6 は $-N(R^7)-C(O)-$ である) の化合物であり、そして反応スキーム14に記載のようにして調製され、ここでa, b, R^1 , R^2 , R^4 及び R^5 は上記発明の要約に記載される通りであり； R^{7a} は水素又はアルキルであり；又は R^8 はアルキル又はアラリルであり；そしてXはハロである：

【0307】

【化 19】

反応スキーム14



【0308】

式 (FF) 及び (DD) の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。式 (U) の化合物は、本明細書に開示される方法又は当業者に知ら

一般的に、式 (Iz) の化合物をまず、非プロトン性溶媒、例えばDMF中、式 (FF) の化合物を、塩基、好ましくはセシウムの存在下で、過剰等モル量のアルキルハロゲン化物、例えばヨウ化メチルにより処理する。その反応混合物を、約60～約100℃、好ましくは約70℃の温度で、約6～約18時間、好ましくは約12時間、攪拌する。式 (GG) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機溶媒抽出、蒸発、及びフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により単離する。

【0309】

式 (GG) の化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、式 (HH) の化合物を形成する。非プロトン性溶媒、例えばTHF及び/又はDMF中、式 (HH) の化合物を、わずかに過剰の等モル量のペプチドカップリング剤、例えばHOBT及び/又はEDCIの存在下で、わずかに過剰の等モル量の式 (U) の化合物により処理する。得られる混合物を、周囲温度で約6～約18時間、好ましくは約12時間、攪拌する。式 (Iz) の化合物を、反応混合物から、標準の単離技法、例えば濃縮、有機溶媒抽出、溶媒の蒸発、及びフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により単離する。式 (Iz) の化合物をさらに、標準の加水分解条件下で処理し、その対応する酸置換基を有する本発明の化合物を形成する。

【0310】

遊離塩基又は酸形で存在する、上記で調製されたような本発明のすべての化合物は、適切な無機又は有機塩基又は酸による処理により、それらの医薬的に許容できる塩に転換され得る。上記で調製された化合物の塩は、標準の技法によりそれらの遊離塩基又は酸形に

転換され得る。

次の特定の調製及び例は、本発明の実施を助けるためのガイドとして提供され、そして本発明の範囲を制限するものではない。1又は複数のNMRが特定の化合物のために与えられる場合、個々のNMRは、化合物の単一の立体異性体、非ラセミ混合物又はラセミ混合物を表す。

【実施例】

【0311】

調製1.

式(D)の化合物：

A. テトラヒドロフラン (THF) (400ml) 及びCH₂Cl₂ (100ml) 中、N-カルボベンジルオキシ-L-グルタミン酸 γ t-ブチルエステル (24.4g, 72.3mmol) の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (10.7g, 79.5mmol) 及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) (15.3g, 79.5mmol) を添加した。5分後、1-エトキシカルボニルピペラジン (11.7ml, 79.5mmol) を添加し、そして反応を一晩、攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発し、油状物を得、これを酢酸エチルに溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。

10

【0312】

有機層を真空下で蒸発し、さらなる精製を伴わないで使用される油状物として、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン (40.7g) を得た。メタノール (100ml) 中、4-エトキシカルボニル-1-(1-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジンに、10%Pd/C (1g) 添加し、そしてその混合物を、50psi Hz下で一晩、振盪した。反応物を濾過し、そして4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン (25g, 99%) に分離し、そしてさらなる精製を伴わないで使用した：NMR (CDCl₃) 1.25(t, 3), 1.43 (s, 9), 2.55 (m, 1), 1.90 (m, 1), 2.37 (m, 1), 2.55 (m, 1), 3.40-3.70 (m, 8), 3.80 (m, 1), 4.18 (q, 2)ppm。

20

【0313】

B. 類似する態様で、式(D)の他の化合物を調製した：

30

4-エトキシカルボニル-1-(アミノメチル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-カルボキシプロピル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(アミノメチル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-3-メチル-1-(アミノメチル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-5-(2-クロロベンジルオキシ)カルボニルアミノ)ペンチル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-(ベンジルオキシカルボニル)エチル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-フェニルエチル)カルボニルピペラジン；

40

4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-メチルプロピル)カルボニルピペラジン；

4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-カルボキシエチル)カルボニルピペラジン；及び

4-エトキシカルボニル-1-(1, 5-ジアミノペンチル)カルボニルピペラジン。

【0314】

調製2.

式(G)の化合物：

A. メタノール (300ml) 中、m-トルエン (20.0g, 0.186mol) の溶液に、ジメチルア

50

セチレンジカルボキシレート (26.42g, 0.186mol) を滴下し、そしてその反応混合物を周囲温度で30分間、攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を、250°Cに予備加熱された、攪拌されたジフェニルエーテル (150ml) に添加した。30分後、混合物を周囲温度に冷却し、そして得られる沈殿物を集め、そして温石油エーテル (1.5L) により洗浄し、5-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン及び7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリンの混合物 (27.0g) を得た。混合物を、煮沸メタノール (1.3L) に溶解し、そして周囲温度で2日間、維持し、7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン (6.45g, 16%) を得た; NMR (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3), 3.92 (s, 3), 6.56 (s, 1), 7.16 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.94 (d, 1) ppm。

10

【0315】

B. 類似する態様で、式 (G) の他の化合物を次の通りに調製した:

- 8-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 5-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 5-カルボキシメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 5-ジ (アセチル) アミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 5-アセチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 5, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;

20

【0316】

- 6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-アミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 4, 7-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-プロプ-1-オキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-ジエチルアミノエトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-(2-(4-ヒドロキシ-2-カルボキシピロリジニル)エトキシ)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;

30

【0317】

- 8-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 4, 6-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-エトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-プロプ-2-オキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;

40

【0318】

- 7-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-シアノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 7-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;
- 6-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン;

50

7-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 7-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；

【0319】

6-アミノカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-クロロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-フルオロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-フルオロ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 7-ブromo-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6, 7-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-メトキシ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-メトキシ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；

10

【0320】

6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6, 7-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 5-フルオロ-6-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-メチル-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 6-メチルチオ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 4, 5-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；

20

【0321】

7-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 5-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 5-ヒドロキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；
 5-(3-エトキシカルボニルプロピル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン；及び
 5-(3-カルボキシプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン。

30

【0322】

調製 3.

式 (H) の化合物：

A. 7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン (6.45g、30.14mmol) を、メタノール (150ml) 及び水 (100ml) に懸濁し、そして LiOH (3.08g、75.5mmol) を添加し、そして周囲温度で 2 時間、攪拌した。メタノールを、真空下で蒸発し、そして残留物を、2N の塩酸の添加により結晶化した。得られる固形物を濾過し、水により洗浄し、そして乾燥し、7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン (6.0g、98%) を得た；NMR (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3), 6.68 (s, 1), 7.22 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1)。

40

【0323】

B. 類似する態様で、式 (H) の次の化合物を調製した：

8-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-カルボキシメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

50

7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-ジ（アセチル）アミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-アセチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

【0324】

6-アミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 4, 7-ジヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-プロプ-1-オキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-ジエチルアミノエトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-（2-（4-ヒドロキシ-2-カルボキシピロリジニル）エトキシ）-4-ヒドロ
 キシ-2-カルボキシキノリン；
 8-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

10

【0325】

3-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 4, 6-ジヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-エトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-プロプ-2-オキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

20

【0326】

7-シアノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 2, 6-ジカルボキシ-4-カルボキシキノリン；
 7-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-アセチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-エチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 2, 7-ジカルボキシ-4-カルボキシキノリン；
 6-アミノカルボニル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

30

40

【0327】

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-メチル-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-クロロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-フルオロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-フルオロ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-ブromo-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6, 7-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-メトキシ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

50

6-メトキシ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；

【0328】

6, 7-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-フルオロ-6-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-アセチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 6-メチルチオ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 4, 5-ジヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-ヒドロキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；
 5-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン；及び
 5-(3-カルボキシプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン。

10

【0329】

調製4.

式(Fb)、(Ga)及び(Gb)の化合物：

20

A. エタノール(350ml)中、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (140g, 0.6モル)の溶液に、エタノール(50ml)中、2, 6-ジクロロ-3-ニトロトルエン(25g, 0.12モル)の溶液を添加した。反応混合物を、1時間、還流した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残留物を、水(100ml)に溶解し、pHを、1NのNaOH溶液により約12に調節し、そして酢酸エチルにより抽出した。酢酸エチル層を、塩溶液により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮し、2, 6-ジクロロ-3-アミノトルエン(21g, 98%)を得た；NMR (CDCl_3) 2.42 (s, 3), 6.62 (d, 1), 7.14 (d, 1)ppm。

【0330】

B. メタノール(300ml)中、2, 6-ジクロロ-3-アミノトルエン(20.5g, 0.11モル)の溶液に、ジメチルアセチレンジカルボキシレート(15ml, 0.12モル)を添加し、そしてその反応混合物を2時間、還流した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、黄色の固形物を得た。ジフェニルエーテル(350ml)を、230-240°Cに加熱し、そして前記黄色の固形物を添加した。温度を230-240°Cに20分間、維持し、そして反応混合物を周囲温度にゆっくりと冷却し、そして石油エーテル(1L)により希釈した。固形物を濾過し、そして温酢酸エチルにより洗浄し、褐色の固形物として、2-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-6, 8-ジクロロ-7-メチルキノリン(28.5g, 85%)を得た；NMR (CDCl_3) 2.62 (s, 3), 4.04 (s, 3), 7.02 (s, 1), 9.24 (s, 1)ppm。

30

【0331】

C. 2-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-6, 8-ジクロロ-7-メチルキノリン(28.5g, 99.6%)を、メタノール(IL)に懸濁し、そして水(200ml)中、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20.5g, 0.5モル)の溶液を添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で0.5時間、撹拌した。 Pd/C (5.8g)を、反応混合物に添加し、そして得られる反応混合物を50Psi水素下で一晩、振盪した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、メタノールを除き、水(300ml)により希釈し、そしてpHを、2NのHClにより3~4に調節した。沈殿物を、濾過により集め、水により洗浄し、そして乾燥し、白色固形物として、2-カルボキシ-4-オキソ-7-メチルキノリン(20g, 90%)を得た；NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1)ppm。

40

【0332】

調製5.

式(M)及び(N)の化合物：

50

A. CH_2Cl_2 (15ml) 及びトリエチルアミン (1ml) 中、2-アミノナフタレン (1.43g, 10mモル) の溶液に、 CH_2Cl_2 (10ml) 中、エチルマロニル塩化物 (1.4ml, 11mモル) の溶液を、5°Cで滴下した。その反応混合物を10°Cで攪拌した。1時間後、反応物を、100mlの CH_2Cl_2 により希釈し、2Nの硫酸水素ナトリウム、水及び塩溶液により洗浄した。有機層の真空下で蒸発し、さらなる精製を伴わないで使用される固形物として、2-((エトキシカルボニル)メチルカルボニルアミノ)ナフタレン (2.3g, 8.9mモル) を得た。

【0333】

B. メタノール (40ml) 中、2-((エトキシカルボニル)メチルカルボニルアミノ)ナフタレン (2.3g, 8.9mモル) の溶液に、水 (40ml) 中、LiOH (1.18g, 27mモル) の溶液を添加した。反応混合物を、周囲温度で攪拌した。3時間後、反応混合物を、2Nの硫酸水素ナトリウムにより、pH 2~3に酸性化し、次に、酢酸エチル (3×50ml) により抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空下で蒸発し、さらなる精製を伴わないで、さらなる調製に使用される固形物として、2-((カルボキシ)メチルカルボニルアミノ)ナフタレン (2.0g, 8.9mモル) を得た。

【0334】

調製6.

式(S)及び式(J)の化合物:

A. 40mlの CH_2Cl_2 中、1-エトキシカルボニルピペラジン (1.5ml, 10mモル) の溶液に、トリエチルアミン (2ml, 14mモル) 及び塩化クロロアセチル (0.8ml, 5.0mモル) を、0°Cで添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で2時間、攪拌した。その反応混合物を、水、2Nの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下で蒸発し、さらなる精製を伴わないで使用される黄色の油状物として、1-エトキシカルボニル-4-クロロメチルカルボニルピペラジン (4.5g) を得た。

【0335】

B. DMF (40ml) 中、1-エトキシカルボニル-4-クロロメチルカルボニルピペラジン (520mg, 2.21mモル) の溶液に、炭酸セシウム (2.0g, 6.20mモル) 及びグリシンエチルエステル塩酸塩 (310mg, 2.21mモル) を添加した。得られる反応物を、50°Cで攪拌した。1時間後、反応混合物を、酢酸エチル (200ml) により希釈し、水 (3×150ml) 及び塩溶液により洗浄し、そして真空下で蒸発し、精製しないで使用される油状物 (520mg) として、1-エトキシカルボニル-4-((エトキシカルボニルメチル)アミノ)メチルカルボニルピペラジンを得た。

C. 類似する態様で、式(S)及び式(U)の他の化合物を調製した。

【0336】

調製7.

式(X)、式(Z)及び式(AA)の化合物:

A. N, N-ジメチルホルムアミド (DMF (50ml) 中、2-アミノナフタレン (985mg, 6.8mモル) の溶液に、炭酸カリウム (1.806g, 13.6mモル) 及びtert-ブチルプロモアセテート (1.4ml, 9.9mモル) を添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で攪拌した。24時間後、反応混合物を、水 (200ml) により希釈し、次に、酢酸エチル (150ml) により抽出した。有機層を分離し、そして水 (3×100ml) により洗浄し、次に、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を、真空下で蒸発し、黄色の油状物として生成物を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムによる生物の精製により、2-((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル)アミノナフタレン (1.2g) を得た。

【0337】

B. CH_2Cl_2 (40ml) 中、2-((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル)アミノナフタレン (926mg, 3.6mモル) の溶液に、トリエチルアミン (3ml, 21.5mモル) 及びエチル3-クロロ-3-オキソプロピオネート (1.3ml, 10.1mモル) を添加した。その得られる反応混合物を、周囲温度で2日間、攪拌した。その反応混合物を、水及び塩溶液により洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下で蒸発し、黄色の油状物

として生成物を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムによる生成物の精製により、2-〔エトキシカルボニルメチルカルボニル〕〔(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル〕アミノナフタレン(730mg)を、透明な油状物として得た。

【0338】

C. メタノール(5.0ml)中、2-〔エトキシカルボニルメチルカルボニル〕〔(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル〕アミノナフタレン(730mg, 1.95mモル)の溶液に、水中(3.0ml)中、LiOH(123mg, 2.91mモル)の溶液を添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を、2Nの硫酸水素ナトリウムによりpH3に酸性化し、次に酢酸エチル(3×10ml)により抽出した。有機層を、真空下で蒸発し、白色固形物として、2-〔カルボキシメチルカルボニル〕〔1, 1-ジメチルエトキシカルボニル〕メチル〕アミノナフタレン(270mg)を得た。

10

D. 類似する態様で、式(X)、式(Z)及び式(AA)の他の化合物を調製する。

例1. 式(Ia)の化合物

A. 塩化メチル:DMF(4:1, 25ml)中、7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン(0.81g, 4mモル)の懸濁液に、1-ヒドロキシベンゾチアゾール(HOBT)(0.64g, 4.8mモル)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(1.09g, 4.8mモル)を添加し、そしてその反応混合物を、10分間、攪拌した。塩化メチレン(10ml)中、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(1.37g, 4mモル)の溶液を、反応混合物に添加し、そして得られる混合物を、周囲温度で6時間、攪拌した。

20

【0339】

溶媒を、真空下で蒸発し、そして得られる残留物を、酢酸エチル及び水に分離した。有機層を組合し、そして水、塩溶液により洗浄し、そして濃縮し、オフホワイト発泡体として、2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン(1.44g, 68%)を得た。

B. 類似する態様で、式(Ia)の他の化合物を調製する。

【0340】

例2. 式(Ib)の化合物

A. 1-エトキシカルボニル-1-ブロモシクロブタン(0.62g, 3.03mモル)を、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)(15ml)中、2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン(0.8g, 1.52mモル)及び炭酸セシウム(1.00g, 3.03mモル)の溶液に添加し、そして90-100℃で攪拌した。2時間ごとに、過剰等モル量の1-エトキシカルボニル-1-ブロモシクロブタン及び炭酸セシウムを、前記溶液に添加し、合計8等量の個々の試薬にした。

30

【0341】

10時間後、反応混合物を濾過し、そして溶媒を蒸発し、そして残留物を、分離用HPLCにより精製し、白色固形物(TFA塩)として、2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン(0.45g, 38%)を得た; NMR(DMSO-d₆) 1.04(t, 3), 1.14(t, 3), 1.32(s, 9), 1.82(m, 1), 2.00(m, 3), 2.26(m, 2), 2.52(s, 3), 2.58(m, 2), 2.78(m, 2), 3.5(m, 8), 4.04(q, 2), 4.15(q, 2), 5.00(m, 1), 6.94(s, 1), 7.52(d, 1), 7.88(s, 1), 8.14(d, 1), 8.84(d, 1)ppm。

40

【0342】

B. 50%トリフルオロ酢酸-塩化メチレン(2ml)中、2-〔1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル〕アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン(75mg, 0.09mモル)の溶液を、周囲温度で1時間、攪拌

50

した。溶媒真空下で蒸発し、そして得られる残留物を、分離用HPLCにより精製し、白色固形物として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン(60mg、93%、トリフルオロ酢酸塩)を得た；NMR(DMSO-d₆) 1.03 (t, 3), 1.16 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.26 (m, 2), 2.55 (s, 3), 2.59 (m, 2), 2.77 (m, 2), 3.38 (m, 6), 3.60 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.12 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.92 (s, 1), 7.52 (d, 1), 7.88 (s, 1), 8.14 (d, 1), 8.85 (d, 1)ppm。

【0343】

C. 50%トリフルオロ酢酸-塩化メチレン(6ml)中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン(220mg、0.29mmol)の溶液を、周囲温度で1時間、攪拌した。溶媒を真空下で蒸発し、そして残留物をメタノール(5ml)に溶解した。LiOH(5ml、0.925M)を添加し、そして反応物を3時間、攪拌した。溶媒を蒸発し、そして残留物を、分離用HPLCにより精製し、白色固形物として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン(190mg、95%、トリフルオロ酢酸塩)を得た；NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.51 (s, 3), 2.56 (m, 2), 2.68 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.00 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.98 (s, 1), 7.52 (dd, 1), 7.88 (s, 1), 8.14 (d, 1), 8.85 (d, 1)ppm。

【0344】

D. 上記A-Cに記載と類似する態様で、次の化合物を製造した：

2-[4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.40 (s, 9), 3.30-3.50 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.24 (d, 2), 7.60 (s, 3), 7.64 (t, 1), 7.82 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm；

2-[4-(ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 2.60-2.70 (m, 4), 3.35-3.41 (m, 4), 7.58 (s, 3), 7.63 (t, 1), 7.82 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.93 (t, 1)ppm；

2-[4-(2-メチル-4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.16-1.34 (m, 3), 1.80-2.20 (m, 2), 2.60-2.90 (m, 3), 3.40-3.70 (m, 3), 4.12 (m, 5), 4.20-4.50 (m, 1), 7.16 (m, 2), 7.34 (m, 2), 7.60 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.93 (m, 1)ppm；

【0345】

2-[4-(3-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.02-1.21 (m, 6), 2.60-3.20 (m, 3), 3.70-3.90 (m, 2), 4.05 (m, 2), 4.13 (s, 3), 4.17-4.40 (m, 4), 7.60 (s, 2), 7.63 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.97 (m, 1)ppm, 及びNMR(CDCl₃) 1.30 (m, 6), 2.80-3.20 (m, 3), 3.40 (m, 1), 3.60 (m, 1), 4.00-4.40 (m, 9), 7.65 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.70 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.10 (m, 1)ppm；

2-[4-(2-メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.03-1.15 (d, 3), 1.18 (t, 3), 2.8-3.2 (m, 3), 3.7-4.0 (m, 2), 4.06 (q, 2), 4.10 (s, 3), 4.15-4.60 (m, 4), 7.6 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.19 (d, 1), 8.96 (m, 1)ppm；

【0346】

2-[4-(2-メチルプロポキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル

メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 0.88 (d, 6), 1.86 (m, 1), 3.30-3.50 (m, 8), 3.78 (d, 2), 4.12 (s, 3), 4.25 (d, 2), 7.58 (s, 1), 7.84 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.18 (d, 1) 8.95 (t, 1)ppm;

2-[(4-(トリクロロメトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 3.50-3.75 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.26 (d, 2), 7.58 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.05 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm;

2-[(4-(ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 3.35-3.54 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.26 (d, 2), 5.07 (s, 2), 7.10-7.20 (m, 5), 7.58 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.05 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm;

【0347】

2-[(4-(1-クロロエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.78 (d, 3), 3.40-3.60 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.26 (d, 2), 6.58 (q, 1), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.19 (d, 1), 8.95 (t, 1)ppm;

2-[(4-(メトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 3.30-3.52 (m, 8), 3.60 (s, 3), 4.10 (s, 3), 4.26 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.65 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm;

2-[(4-(フェノキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 3.40-3.70 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.30 (d, 2), 7.13 (d, 1), 7.22 (t, 1), 7.38 (t, 1), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm;

【0348】

2-[(2-メチル-4-ベンジルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.16-1.34 (m, 3), 1.80-2.20 (m, 2), 2.60-2.90 (m, 3), 3.40-3.70 (m, 3), 4.12 (m, 5), 4.20-4.50 (m, 1), 7.16 (m, 2), 7.34 (m, 2), 7.60 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.93 (m, 1)ppm, 及びNMR (CDCl₃) 1.40 (m, 3), 2.10 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.70 (m, 1), 2.90 (m, 1), 3.40-3.60 (m, 3), 4.0 (m, 1), 4.10 (s, 3), 4.20-4.40 (m, 3), 7.20-7.40 (m, 5), 7.60 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.70 (m, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.15 (m, 1)ppm;

【0349】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.52 (d, 3), 3.60 (m, 8H), 3.36 (m, 4), 4.12 (s, 3), 4.18 (q, 2), 5.16 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.72 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.20 (d, 1H), 9.06 (d, 1)ppm, 及びNMR (CDCl₃) 1.28 (t, 3), 1.52 (t, 3), 3.40-3.96 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.18 (q, 2), 5.16 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1H), 9.06 (d, 1)ppm;

2-[(2-メチル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (m, 6), 2.80-3.10 (m, 3), 3.40 (m, 1), 3.60 (m, 1), 4.00-4.40 (m, 9), 7.55 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.78 (m, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.10 (m, 1)ppm;

【0350】

2-[(4-(2-メチル-5-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 2.20 (s, 3), 2.85 (m, 4), 3.60 (m, 4), 4.10 (s, 3), 4.30 (m, 2), 7.0 (m, 1), 7.20 (m, 1), 7.60 (s, 1), 7.65 (m, 1), 7.80 (m, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.96 (m, 1)ppm;

2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 2.30-2.43 (m, 4), 3.40-3.56 (m, 6), 4.10 (s, 3), 4.23 (d, 2), 7.20-7.16 (m, 5), 7.60 (s, 1), 7.65 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm;

2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 0.98 (t, 3), 2.30-2.40 (m, 6), 3.48 (m, 4), 4.12 (s, 3), 4.22 (d, 2), 7.59 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1)ppm;

【0351】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(2-クロロベンジルオキシ)カルボニル]アミノペンチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 1.40-2.00 (m, 8), 3.20-3.80 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.15 (q, 3), 4.95 (m, 1), 5.20 (m, 2), 7.21 (m, 2), 7.38 (m, 2), 7.55 (m, 1), 7.63 (s, 1), 7.75 (m, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.95 (d, 1)ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(ベンジルオキシカルボニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 2.81 (m, 1), 3.20 (m, 1), 3.40-3.65 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.15 (m, 2), 5.60 (m, 1), 7.30 (m, 5), 7.55 (m, 1), 7.75 (m, 1), 8.00 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.95 (d, 1), ppm;

【0352】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 2.05 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.45-2.65 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10-4.20 (m, 5), 5.15 (m, 2), 5.23 (m, 1), 7.35 (m, 5), 7.55 (dd, 1), 7.63 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.05 (dd, 1), 8.20 (dd, 1), 9.00 (dd, 1)ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-フェニルエチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 2.63 (m, 1), 3.05 (m, 2), 3.20 (m, 4), 3.30 (m, 2), 3.45 (m, 2), 3.62 (m, 1), 4.15 (m, 5), 5.38 (m, 1), 7.30 (m, 5), 7.55 (d, 1), 7.75 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.98 (m, 1)ppm;

【0353】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 3.23 (m, 8), 3.80 (m, 2), 4.15 (m, 5), 4.58 (d, 2), 5.40 (m, 1), 7.24 (m, 5), 7.55 (dd, 1), 7.62 (s, 3), 7.75 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (dd, 1), 8.98 (d, 1)ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-メチルプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.05 (m, 6), 1.30 (m, 3), 2.20 (m, 1), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15-4.20 (m, 5), 5.0 (m, 1), 7.58 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.78 (m, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.90 (m, 1)ppm;

2-[(4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.39 (s, 9), 2.50-2.60 (m, 4), 3.16 (s, 2), 3.47 (m, 4), 4.12 (s, 3), 4.22 (d, 2), 7.59 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1)ppm;

【0354】

2-[(4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 2.50-2.60 (m, 4), 3.26 (m, 2), 3.47 (m, 4), 3.60 (s, 3), 4.14 (s, 3), 4.23 (d, 2), 7.59 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1)ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-カ

10

20

30

40

50

ルボキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 2.82 (dd, 1), 3.18 (dd, 1), 3.40-3.75 (m, 8), 4.14 (m, 5), 5.58 (, 1), 7.58 (dd, 1), 7.80 (s, 1), 7.73 (dd, 1), 8.01 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.98 (d, 1)ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 1.99 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.41-2.63 (m, 2), 3.40-3.82 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.15 (q, 2), 5.35 (m, 1), 7.58 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.73 (dd, 1), 8.08 (d, 1), 8.19 (d, 1), 9.15 (d, 1)ppm;

【0355】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-5-アミノペンチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.22 (t, 3), 2.85 (dd, 1), 3.17 (dd, 1), 3.40-3.75 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.58 (m, 1), 7.55 (dd, 1), 7.61 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.98 (d, 1)ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-ヒドロキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 3.92 (m, 1), 4.03 (m, 1), 4.15 (m, 5), 5.20 (m, 1), 7.58 (d, 1), 7.63 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.15 (dd, 1)ppm;

2- [(4- (カルボキシメチル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 2.48-2.60 (m, 4), 3.17 (s, 2), 3.46 (m, 4), 4.08 (s, 3), 4.18 (d, 2), 7.56 (s, 1), 7.62 (t, 1), 7.80 (d, 1), 8.16 (d, 1), 8.92 (t, 1)ppm;

【0356】

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (エトキシカルボニル) メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (m, 6), 3.3-3.5 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.2-4.3 (m, 4), 5.3 (s, 2), 7.5 (s, 1), 7.7 (t, 1), 7.8 (t, 1), 8.1 (d, 1), 8.13 (d, 1), 8.98 (m, 1)ppm;

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (カルボキシ) メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 3.3-3.5 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.25 (d, 2), 5.1 (s, 2), 7.5 (s, 1), 7.7 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.13 (d, 1), 8.95 (m, 1)ppm;

2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 2.58 (s, 3), 2.71-7.93 (m, 4), 3.67 (m, 4), 4.13 (s, 3), 4.26 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.66 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.21 (d, 1), 8.94 (t, 1)ppm;

【0357】

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.21 (t, 3), 1.48 (t, 3), 3.30-3.60 (m, 8), 4.06 (m, 8), 4.06 (q, 2), 4.28 (d, 2), 4.42 (q, 2), 7.57 (s, 1), 7.66 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.21 (d, 1), 8.95 (t, 1)ppm;

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (アミノカルボニル) メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 3.30-3.50 (m, 8), 4.05 (q, 2), 4.25 (d, 2), 4.90 (s, 2), 7.50 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.86 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.40 (d, 1), 8.95 (m, 1)ppm;

【0358】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 2.80 (dd, 1), 3.00 (dd, 1), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.60 (m, 2), 6.15 (m, 1), 7.60 (m, 2), 7.75 (m, 1), 8.0 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.0 (d, 1)ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (

10

20

30

40

50

アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.20-2.50 (m, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.20 (m, 1), 5.50 (m, 1), 6.25 (m, 1), 7.60 (m, 2), 7.75 (m, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.20 (d, 1)ppm;

【0359】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(イミダゾール-4-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 3.10-3.30 (m, 2), 3.20-3.65 (m, 8), 4.10 (m, 5), 5.40 (m, 1), 6.90 (s, 1), 7.65-7.60 (m, 3), 7.70 (t, 1), 8.02 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.0 (d, 1)ppm;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(インドール-3-イル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.20 (t, 3), 2.25 (m, 1), 2.90 (m, 2), 3.20 (m, 2), 3.40 (m, 4), 3.60 (m, 1), 4.05 (q, 2), 4.15 8s, 3), 5.50 (m, 1), 7.20 (m, 3), 7.35 (d, 1), 7.55 (m, 1), 7.70 (s, 1), 7.80 (m, 2), 8.10 (d, 1), 8.20 (m, 2), 9.10 (d, 1)ppm;

【0360】

2-[3-(ベンジルオキシ) カルボニル-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.28 (m, 3), 2.82 (m, 1), 3.28 (m, 3), 3.88 (m, 1), 4.18 (s, 3), 4.22 (m, 4), 4.60 (m, 3), 5.20 (m, 2), 7.42 (m, 1), 7.22 (m, 2), 7.28 (m, 3), 7.64 (s, 1), 7.68 (t, 1), 8.12 (d, 1), 8.22 (d, 1H), 9.18 (s, 1)ppm;

20

2-[3-カルボキシ-4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.28 (m, 3), 2.82 (m, 1), 3.26 (m, 4H), 3.88 (m, 1), 1.12 (s, 3), 4.46 (m, 5), 7.42 (m, 1), 7.56 (s, 1), 7.64 (t, 1), 8.00 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.18 (s, 1)ppm;

【0361】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-(ベンジルオキシカルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (m, 3), 2.85 (dd, 1), 3.20 (m, 1), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.15 (m, 2), 5.60 (m, 1), 7.35 (m, 5), 7.59 (m, 1), 7.62 (m, 1), 7.75 (m, 1), 8.05 (m, 1), 8.21 (m, 1), 8.90 (m, 1)ppm;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-4-(1,1-ジメチルエトキシ) カルボニルブチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 1.22 (s, 9), 1.70-2.00 (m, 6), 2.30 (dd, 1), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.18 (m, 1), 7.55 (d, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.95 (d, 1)ppm;

【0362】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-4-カルボキシブチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.30-1.90 (m, 6), 2.25 (m, 2), 3.23-3.63 (m, 8), 4.05 (m, 2), 4.15 (s, 3), 5.05 (m, 1), 7.61 (s, 1), 7.65 (dd, 1), 7.85 8dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.95 (d, 1)ppm;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-カルボキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.30-1.90 (m, 6), 2.25 (m, 2), 3.25-3.63 (m, 8), 4.05 (m, 2), 4.15 (s, 3), 5.05 (m, 1), 7.61 (s, 1), 7.65 (dd, 1), 7.85 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.95 (d, 1)ppm;

【0363】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.17 (

50

t, 3), 1.83 (m, 1), 1.92 (m, 1), 2.24 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.93 (m, 1), 6.94 (s, 1), 7.35 (t, 1), 7.64 (t, 1), 7.86 (d, 1), 8.09 (d, 1)ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.16 (t, 3), 1.46 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.10 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.3-3.6 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.37 (q, 2), 5.00 (s, 2), 5.05 (m, 1), 7.30 (m, 5), 7.53 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.80 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.17 (d, 1), 9.90 (m, 1)ppm;

【0364】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-エトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.46 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.3 (m, 2), 3.3-3.7 (m, 8), 4.00 (q, 2), 5.04 (m, 1), 7.53 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.80 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.90 (m, 1)ppm;

10

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 2.05 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.58 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (s, 3), 4.16 (9.2), 5.17 (m, 1), 5.25 (m, 1), 7.15 (m, 5), 7.56 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.0 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.05 (d, 1)ppm;

【0365】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 2.00 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.41-2.63 (m, 2), 3.40-3.82 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.15 (q, 2), 5.35 (m, 1), 7.58 (dd, 1), 7.60 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.19 (d, 1)ppm;

20

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 1.45 (s, 9), 2.78 (dd, 1), 2.99 (s, 3), 3.10 (m, 1), 3.40-3.82 (m, 8), 4.18 (q, 2), 4.20 (s, 3), 5.95 (M, 1), 7.05 (S, 1), 7.65 (DD, 1), 7.90 (DD, 1), 8.30 (M, 2)PPM;

【0366】

30

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (T, 3), 2.20-2.40 (m, 2), 3.02 (s, 3), 3.30-3.80 (m, 8), 4.03 (s, 3), 4.15 (q, 2), 5.15 (m, 2), 5.63 (m, 1), 7.00 (s, 1), 7.35 (m, 5), 7.55 (dd, 1), 7.75 (dd, 1), 7.98 (d, 1), 8.20 (d, 1)ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] [メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 2.17-2.35 (m, 2), 2.52 (m, 1), 3.03 (s, 3), 3.35 (m, 8), 4.05 (s, 3), 4.15 (q, 2), 5.62 (m, 1), 7.00 (s, 1), 7.5 (dd, 1), 7.73 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1)ppm;

40

【0367】

2- [1- (4- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.45 (s, 9), 2.01 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.40-2.60 (m, 2), 3.20-3.80 (m, 11), 4.12 (s, 3), 5.25 (m, 1), 7.58 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.05 (d, 1)ppm;

2- [(4- (2-カルボキシエチル) カルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 2.40-2.60 (m, 4), 3.41-3.60 (m, 8), 4.13 (s, 3), 4.27 (d, 2), 7.61 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.05 (d, 1), 8.23 (d, 1), 8.97 (t, 1)ppm;

50

【0368】

2-[(4-(5-(エトキシカルボニル)ペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 1.38 (m, 2), 1.60-1.78 (m, 6), 2.36 (m, 4), 3.51-3.78 (m, 8), 4.11 (m, 5), 4.27 (d, 2), 7.57 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.76 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.12 (m, 1)ppm;

2-[(4-(5-カルボキシペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.24 (m, 2), 1.43 (m, 4), 2.13 (m, 2), 2.27 (m, 2), 3.40-3.52 (m, 8), 4.08 (s, 3), 4.24 (d, 2), 7.56 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.79 (t, 1), 8.01 (d, 1), 8.17 (d, 1), 8.92 (m, 1)ppm ;

10

【0369】

2-[(2, 4-ジ(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(2-カルボキシ-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(カルボキシ)メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.04 (m, 1), 2.30 (m, 2), 3.31-3.71 (m, 8), 4.03 (q, 2), 5.05 (m, 1), 5.13 (s, 2), 7.47 (s, 1), 7.68 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.23 (d, 1), 8.85 (d, 1)ppm;

20

【0370】

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-n-プロポキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.06 (t, 3), 1.17 (t, 3), 1.90 (m, 2), 3.30-3.55 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.25 (d, 2), 4.30 (q, 2), 7.57 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.93 (m, 1)ppm;

2-[1-(ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 2.00 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.40-2.60 (m, 2), 2.90 (m, 1), 2.95 (m, 1), 3.60-3.75 (m, 7), 4.12 (s, 3), 5.22 (m, 1), 7.55 (dd, 1), 7.63 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.0 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.05 (d, 1)ppm;

30

【0371】

2-[1-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 2.02 (m, 1), 2.30 (m, 1), 2.40-2.62 (m, 2), 3.70 (s, 3), 3.80-5.04 (m, 8), 4.14 (s, 3), 5.30 (m, 1), 6.55 (m, 1), 7.55 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.21 (d, 1), 8.35 (d, 2), 9.05 (d, 1)ppm;

【0372】

2-[1-(4-((1, 1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.38 (s, 9), 2.00 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.40-2.61 (m, 2), 3.25-3.80 (m, 11), 4.12 (s, 3), 2.25 (m, 1), 7.5 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.7 (dd, 1), 8.07 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.01 (d, 1)ppm;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 2.00 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.40-2.61 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.11 (s, 3), 4.17 (q, 2), 5.23 (m, 1), 7.56 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.02 (d, 1)ppm;

【0373】

2-[1-(4-((1, 1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)ピペラジン-1-

50

イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 1.38 (s, 9), 1.98 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.41-2.62 (m, 2), 3.33-3.90 (m, 8), 4.09 (s, 3), 4.11 (q, 2), 5.30 (m, 1), 7.5 (dd, 1), 7.58 (s, 1), 7.73 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.11 (d, 1), 9.07 (d, 1)ppm ;

2- [1- (4- (アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 2.00 (m, 1), 2.2 (m, 1), 2.40-2.61 (m, 2), 3.40-3.90 (m, 11), 4.13 (s, 3), 5.22 (m, 1), 7.58 (dd, 1), 7.61 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.09 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.00 (d, 1)ppm ;

【0374】

10

2- [1- (4- (ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 2.01 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.41-2.62 (m, 2), 3.63-3.98 (m, 11), 4.13 (s, 3), 5.21 (m, 1), 7.04 (dd, 1), 7.18 (dd, 1), 7.25 (d, 1), 7.38 (d, 1), 7.57 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.09 (d, 1), 8.11 (d, 1), 9.02 (d, 1)ppm ;

2- [1- (4- (ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 2.02 (m, 1), 2.30 (m, 1), 2.41-2.65 (m, 1), 3.60-3.95 (m, 11), 4.12 (s, 3), 5.31 (m, 1), 7.10 (dd, 1), 7.85 (dd, 1), 7.57 (m, 2), 7.61 (m, 1), 7.75 (dd, 1), 8.08 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.02 (d, 1)ppm ;

20

【0375】

2- [1- (4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 2.02 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.42-2.70 (m, 2), 3.63-4.08 (m, 8), 4.1 (s, 3), 5.40 (m, 1), 6.50 (m, 1), 7.55 (dd, 1), 7.62 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.19 (d, 1), 8.31 (d, 2), 9.21 (d, 1)ppm ;

2- [1- (4- (アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.35 (m, 2), 3.20-3.63 (m, 11), 4.13 (s, 3), 5.06 (m, 1), 6.08 (brs, 1), 7.61 (s, 1), 7.65 (dd, 1), 7.86 (dd, 1), 8.08 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.98 (d, 1)ppm ;

30

【0376】

2- [1- (4- (ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.96 (m, 1), 2.13 (m, 1), 2.38 (m, 2), 3.58-3.85 (m, 8), 4.16 (s, 3), 5.18 (m, 1), 7.02 (dd, 1), 7.31 (d, 1), 7.41 (d, 1), 7.61 (s, 1), 7.65 (dd, 1), 8.85 (dd, 1), 8.12 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.99 (d, 1)ppm ;

2- [1- (4- (ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.96 (m, 1), 2.15 (m, 1), 2.38 (m, 2), 3.58-3.90 (m, 8), 4.16 (s, 3), 5.15 (m, 1), 7.05 (dd, 1), 7.28 (dd, 1), 7.46 (d, 1), 7.81 (s, 1), 7.65 (dd, 1), 7.78 (d, 1), 7.82 (dd, 1), 8.10 (d, 1), 8.19 (d, 1), 8.98 (d, 1)ppm ;

40

【0377】

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (3- (エトキシカルボニル) プロポキシ) キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.14 (t, 3), 1.18 (t, 3), 2.14 (m, 2), 2.47 (q, 2), 3.30-3.55 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.25 (d, 2), 4.36 (q, 2), 7.56 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.19 (d, 1), 8.93 (m, 1)ppm ;

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (3-カルボキシプロポキシ) キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3)

50

, 2.11 (m, 2), 2.47 (q, 2), 3.30-3.55 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.25 (d, 2), 4.37 (q, 2), 7.56 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.93 (m, 1) ppm;

【0378】

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(エトキシカルボニル)プロプ-2-エン-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.20 (t, 3), 3.30-3.55 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.15 (q, 2), 4.25 (d, 2), 5.20 (s, 1), 6.23 (d, 1), 7.14 (d, 1), 7.60 (s, 1), 7.68 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.30 (d, 1), 8.93 (m, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-2-(メトキシカルボニル)メチル]チオエチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 3.0 (m, 1), 3.30 (m, 1), 3.30-3.45 (m, 2), 3.50-3.80 (m, 8), 3.75 (s, 3), 4.15 (m, 5), 5.45 (m, 1), 7.60 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.0 (d, 1) ppm;

【0379】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-2-(カルボキシメチル)チオエチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 3.0 (m, 1), 3.30 (m, 1), 3.30-3.50 (m, 2), 3.50-3.80 (m, 8), 4.10 (m, 5), 5.45 (m, 1), 7.55 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.0 (d, 1) ppm;

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)オキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.28 (t, 3), 2.58 (m, 1), 3.00 (m, 1), 3.55 (m, 6), 3.70 (m, 2), 4.18 (q, 2), 4.37 (m, 2), 4.47 (m, 1), 4.60 (m, 1), 5.40 (t, 1), 7.60 (q, 1), 7.75 (s, 1), 7.80 (t, 1), 8.12 (d, 1), 8.26 (d, 1), 9.10 (m, 1) ppm;

【0380】

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロポキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 2.20 (m, 2), 3.30-3.55 (m, 6), 3.68 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.25 (d, 2), 5.20 (t, 1), 7.40 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.24 (d, 1), 8.96 (m, 1) ppm;

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)メトキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.28-1.40 (m, 9), 3.55 (m, 6), 3.70 (m, 2), 4.18 (q, 2), 4.38 (m, 6), 5.60 (s, 1), 7.57 (s, 1), 7.65 (t, 1), 7.80 (t, 1), 8.13 (d, 1), 8.42 (d, 1), 9.06 (m, 1) ppm;

【0381】

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(カルボキシ)メトキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 3.20-3.60 (m, 8), 4.08 (q, 2), 4.30 (d, 6), 5.90 (s, 1), 7.54 (s, 1), 7.75 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.30 (d, 1), 8.98 (m, 1) ppm;

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.28 (t, 6), 1.8 (d, 3), 3.52 (m, 6), 3.70 (m, 2), 4.17-4.36 (m, 6), 5.16 (q, 1), 7.52 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.34 (d, 1), 9.06 (m, 1) ppm;

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシエトキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 1.83 (d, 3), 3.50 (m, 6), 3.65 (m, 2), 4.17 (q, 2), 4.35 (m, 2), 5.23 (q, 1), 7.58 (m, 2), 7.70 (t, 1), 8.02 (d, 1), 8.32 (d, 1), 9.16 (m, 1) ppm;

【0382】

2-[(3-(メトキシカルボニル)メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.18 (t, 3), 2.22-2.42 (m, 2), 2.74 (m, 1), 2.96 (m, 1), 3.16 (d, 1), 3.68 (s, 3), 3.80 (m, 2), 4.08 (q, 2), 4.12 (s, 3), 4.34 (m, 6), 7.58 (t, 1), 7.62 (s, 1), 7.68 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.22 (d, 1), 8.96 (d, 1) ppm;

2-[(3-(カルボキシ)メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 2.22-2.42 (m, 2), 2.74 (m, 1), 2.96 (m, 1), 3.16 (d, 1), 3.80 (m, 2), 4.06 (q, 2), 4.12 (s, 3), 4.34 (m, 6), 7.60 (s, 1), 7.62 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.19 (d, 1), 9.06 (m, 1) ppm;

10

【0383】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(メトキシカルボニル)ペンチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 1.50 (m, 2), 1.70 (m, 2), 1.80 (m, 1), 1.90 (m, 1), 2.30 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 3.65 (s, 3), 4.15 (m, 5), 5.18 (m, 1), 7.60 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (m, 1), 8.10 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.95 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-5-(カルボキシ)ペンチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 1.50 (m, 2), 1.65-1.95 (m, 4), 2.18 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (m, 5), 5.20 (m, 1), 7.55 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (m, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.0 (d, 1) ppm;

20

【0384】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-1-(4-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(3-(カルボキシ)プロプ-1-エン-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 3.25 (d, 2), 3.30-3.55 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.25 (d, 2), 5.20-5.40 (m, 1), 7.13 (d, 1), 7.64 (s, 1), 7.75 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.30 (d, 1), 9.00 (m, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-8-メトキシ-4-ヒドロキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.84-2.12 (m, 2), 2.37-2.48 (m, 2), 3.31-3.72 (m, 8), 4.04 (m, 5), 4.98 (m, 1), 7.25 (s, 1), 7.28 (d, 1), 7.42 (t, 1), 7.66 (d, 1) ppm;

30

【0385】

2-[(2-(メトキシカルボニル)メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (t, 3), 2.60-3.22 (m, 4), 3.38-4.22 (m, 1), 3.64 (s, 3), 3.76 (m, 2), 4.06 (m, 4), 4.18 (s, 3), 4.34 (m, 3), 7.62 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.94 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.18 (d, 1), 9.12 (m, 1) ppm;

2-[(2-(カルボキシ)メチル-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.16 (t, 3), 2.24 (dd, 1), 2.58 (m, 1), 2.62 (d, 1), 2.80 (m, 1), 3.16 (m, 2), 3.76 (d, 1), 4.06 (m, 4), 4.18 (s, 3), 4.34 (m, 6), 7.60 (s, 1), 7.62 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.98 (m, 1) ppm;

40

【0386】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル)オキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (t, 3), 2.00 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.40-2.60 (m, 3), 3.00 (m, 1), 3.40-3.80 (m, 11), 4.16 (q, 2), 4.44 (m, 1), 4.60 (m, 1), 5.25 (m, 1), 5.38 (q, 1), 7.60 (t, 1), 7.72 (s, 1), 7.78 (t, 1), 8.12 (

50

d, 1), 8.24 (d, 1), 9.00 (m, 1) ppm;

2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4 - (1 - (メトキシカルボニル) プロポキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.20 (t, 3), 1.30 (t, 3), 2.20 (m, 2), 3.55 (m, 6), 3.70 (m, 2), 3.80 (s, 3), 4.20 (q, 2), 4.39 (d, 2), 5.04 (t, 1), 7.50 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.77 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.35 (d, 1), 9.06 (m, 1) ppm;

【0387】

2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4 - (1 - (カルボキシ) プロポキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.10 (t, 3), 1.20 (t, 3), 2.10 (m, 2), 3.30-3.60 (m, 8), 4.06 (q, 2), 4.26 (d, 2), 5.20 (t, 1), 7.45 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.30 (d, 1), 8.96 (m, 1) ppm;

2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4 - (1 - メチル-1 - (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR (CDCl₃) 1.20-1.30 (m, 6), 1.80 (s, 6), 3.55 (m, 6), 3.70 (m, 2), 4.16 (q, 2), 4.25 (q, 2), 4.34 (d, 2), 7.38 (s, 1), 7.57 (t, 1), 7.74 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.28 (d, 1), 9.02 (m, 1) ppm;

【0388】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4 - (3 - ヒドロキシ-1 - カルボキシプロポキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (m, 3), 1.86 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.20 (m, 2), 2.30 (m, 2), 3.30-3.60 (m, 6), 3.68 (m, 4), 4.06 (q, 2), 5.05 (m, 1), 5.22 (q, 1), 7.43 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.26 (d, 1), 8.95 (m, 1) ppm;

2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4 - (1 - メチル-1 - (カルボキシ) エトキシ) キノリン; NMR (CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.90 (s, 6), 3.55 (m, 6), 3.70 (m, 2), 4.16 (q, 2), 4.42 (d, 2), 7.43 (s, 1), 7.55 (t, 1), 7.60 (t, 1), 7.90 (d, 1), 8.24 (d, 1), 9.03 (m, 1) ppm;

【0389】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (メトキシカルボニル) メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.06 (m, 1), 2.38 (m, 2), 3.30-3.50 (m, 6), 3.52 (s, 3), 3.62 (m, 2), 3.72 (s, 3), 4.03 (q, 2), 5.03 (m, 1), 5.24 (s, 2), 7.50 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.87 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.23 (d, 1), 8.95 (m, 1) ppm;

2 - [1 - (2 - メチル-4 - (ベンジル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - メトキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.24-1.36 (m, 6), 1.43 (s, 9), 1.92-2.52 (m, 8), 2.67-3.14 (m, 4), 3.40-3.63 (m, 3), 4.13 (s, 3), 4.24-4.80 (m, 2), 5.18 (m, 1), 7.34 (m, 5), 7.57 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.73 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.03 (m, 1) ppm;

【0390】

2 - [1 - (2 - メチル-4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - メトキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.171.40 (m, 6), 2.00 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.40-2.60 (m, 2), 3.30-3.40 (m, 3), 3.70 (s, 3), 4.00-4.24 (m, 7), 4.40-4.80 (m, 2), 5.20 (m, 1), 7.57 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.03 (m, 1) ppm;

2 - [1 - (2 - メチル-4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4 - メトキシキノリン; NMR (CDCl₃)

10

20

30

40

50

) 1.17-1.40 (m, 6), 2.00 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.45-2.64 (m, 2), 3.00-3.40 (m, 3), 4.00-4.24 (m, 8), 4.40-4.50 (m, 1), 5.25 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.20 (m, 1) ppm;

【0391】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3- (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1-メチル-1- (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR(CDCI₃) 1.28 (t, 3), 1.80 (d, 6), 2.00 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.51 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 14), 4.17 (q, 2), 5.23 (m, 1), 7.35 (s, 1), 7.57 (t, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.26 (d, 1), 8.96 (d, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-メチル-1-カルボキシエトキシ) キノリン;

10

【0392】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニルナフタレン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.50-2.70 (m, 2), 3.40-3.75 (m, 8), 4.18 (q, 2), 5.20 (m, 2), 5.30 (m, 1), 7.40 (m, 6), 7.55 (m, 2), 7.90 (m, 4), 8.35 (s, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニルナフタレン; NMR(CDCI₃) 1.30 (t, 3), 1.80 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.50 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (q, 2), 5.30 (m, 1), 7.50 (m, 2), 7.65 (m, 1), 7.80 (m, 4), 8.30 (s, 1) ppm;

20

【0393】

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニルナフタレン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.18 (q, 2), 4.35 (d, 2), 7.40-7.60 (m, 3), 7.92 (m, 3), 8.40 (s, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2- (2-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 2.82 (m, 1), 3.36 (m, 5), 3.64 (m, 6), 3.06 (m, 2), 4.02 (s, 3), 4.12 (m, 2), 5.38 (m, 1), 6.80 (t, 1), 6.98 (d, 1), 7.18 (m, 3), 7.58 (t, 1), 7.62 (s, 1), 7.68 (t, 1), 8.16 (d, 1), 8.22 (d, 1), 8.32 (s, 1), 9.08 (d, 1) ppm;

30

【0394】

2- [(4- (2-ヒドロキシ-3-クロロピリジン-5-イル) カルボニルピペラジーン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4- (4-アセトアミドフェニル) カルボニルピペラジーン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4- (2-メトキシエトキシ) メチル) カルボニルピペラジーン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2- [(4- (2-メトキシカルボニルフェニル) カルボニルピペラジーン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

40

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-アミノキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.30 (m, 2), 3.25-3.65 (m, 8), 4.0 (q, 2), 5.05 (m, 1), 6.10 (m, 1), 6.80 (d, 1), 7.25 (d, 1), 7.50 (t, 1), 7.90 (d, 1), 8.70 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

【0395】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR(CDCI₃) 1.22-1.35 (m, 6), 1.48 (s, 9), 1.8

50

0 (d, 3), 1.97 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.40 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.18 (q, 2), 4.26 (m, 2), 5.10-5.30 (m, 2), 7.30 (d, 1), 7.60 (t, 1), 7.78 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 8.96 (d, 1) ppm;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4 - (1 - (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.28 (m, 6), 1.80 (d, 3), 1.97 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.57 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.17 (q, 2), 4.27 (m, 2), 5.07 (q, 2), 5.31 (m, 1), 7.50 (d, 1), 7.62 (t, 1), 7.78 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.34 (d, 1), 9.16 (d, 1) ppm;

【0396】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1 - (エトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (m, 6), 1.78 (d, 3), 1.97 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.52 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.18 (q, 2), 4.24 (m, 2), 5.10-5.30 (m, 2), 7.50 (d, 1), 7.58 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.35 (d, 1), 8.97 (d, 1) ppm;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1 - (エトキシカルボニル) -2-メチルプロポキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.17-1.34 (m, 9), 2.00 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.51 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.18 (q, 2), 4.25 (m, 2), 4.84 (m, 1), 5.23 (m, 1), 7.48 (d, 1), 7.60 (t, 1), 7.77 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.26 (d, 1), 8.98 (m, 1) ppm;

【0397】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4 - (1 - カルボキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.17-1.30 (m, 9), 1.90 (m, 1), 2.16 (m, 1), 2.34-2.60 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.87 (m, 1), 5.35 (m, 1), 7.50 (d, 1), 7.58 (t, 1), 7.71 (m, 1), 8.07 (m, 1), 8.26 (m, 1), 9.10 (m, 1) ppm;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (シアノメトキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.27 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.53 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.17 (q, 2), 5.10 (s, 2), 5.24 (m, 1), 7.66 (t, 1), 7.71 (s, 1), 7.80 (t, 1), 8.18 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.01 (d, 1) ppm;

【0398】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1-メチル-1 - (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.43 (s, 9), 1.83 (d, 6), 1.97 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.40 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.18 (q, 2), 5.23 (m, 1), 7.35 (s, 1), 7.57 (t, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.26 (d, 1), 8.96 (d, 1) ppm;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4 - (1-メチル-1 - (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.82 (d, 6), 1.97 (m, 1), 2.21 (m, 1), 2.56 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.18 (q, 2), 5.33 (m, 1), 7.30 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.80 (t, 1), 8.14 (d, 1), 8.29 (d, 1), 9.19 (d, 1) ppm;

【0399】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3 - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.22 (t, 3), 1.23 (t, 3), 1.90-2.23 (m, 4), 2.38 (m, 2), 2.64 (m, 2), 2.94 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.17 (q, 2), 4.22 (q, 2), 5.23 (m, 1), 7.28 (s, 1), 7.58 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 8.96 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.04 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.84 (m, 1), 1.95-2.01 (m, 3), 2.31 (m, 2), 2.62 (m, 2), 2.81 (m, 2), 3.30-3.66 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.14 (q, 2), 5.01 (m, 1), 6.99 (s, 1), 7.68 (t, 1), 7.86 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.28 (d, 1), 8.89 (d, 1) ppm;

【0400】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシエトキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.07 (t, 3), 1.867 (d, 3), 1.85 (m, 1), 2.04 (m, 1), 2.30 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.06 (q, 2), 5.03 (m, 1), 5.30 (m, 1), 7.42 (s, 1), 7.67 (t, 1), 7.86 (t, 1), 7.78 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.24 (d, 1), 8.96 (d, 1) ppm;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.04 (m, 3), 2.33 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.83 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.06 (q, 2), 5.03 (m, 1), 7.08 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 9.15 (d, 1) ppm;

【0401】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノカルボニル)メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.53 (m, 2), 3.05 (s, 3), 3.13 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 11), 4.17 (q, 2), 5.02 (q, 2), 5.24 (m, 1), 7.56 (s, 1), 7.59 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.12 (d, 1), 8.35 (d, 1), 9.01 (d, 1) ppm;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノカルボニル)メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.53 (m, 2), 3.04 (s, 3), 3.13 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.17 (q, 2), 5.03 (s, 2), 5.33 (m, 1), 7.56 (s, 1), 7.59 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.32 (d, 1), 9.11 (d, 1) ppm;

【0402】

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(オキシラニル)メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.27 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.40-2.60 (m, 2), 2.85 (m, 1), 3.00 (m, 1), 3.40-3.80 (m, 11), 4.16 (q, 2), 4.21 (m, 1), 4.62 (m, 1), 7.59 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.27 (d, 1), 9.02 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 2.62 (m, 1), 3.20 (m, 3), 3.36 (m, 2), 3.46 (m, 2), 3.64 (m, 1), 4.12 (s, 3), 3.06 (m, 2), 5.38 (m, 1), 6.78 (dd, 1), 6.82 (d, 1), 6.92 (s, 1), 7.18 (t, 1), 7.52 (t, 1), 7.62 (s, 1), 7.68 (t, 1), 8.16 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

40

【0403】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(ベンジルオキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-5-ニトロキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (m, 3), 2.0 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.55 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (m, 2), 5.15 (m, 2), 5.30 (m, 1), 7.30 (m, 5), 7.85 (m, 1), 8.45 (m, 3), 8.90 (m, 1), 9.15 (m, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-メトキシカルボニルプロピル]アミノカルボニル-5-ニトロキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30

50

(t, 3), 1.95 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.20 (q, 2), 5.40 (m, 1), 7.90 (m, 1), 8.40-8.50 (m, 3), 9.00 (m, 1), 9.20 (m, 1) ppm;

【0404】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)メトキシカルボニル]プロピル]アミノカルボニル-5-アミノキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 6), 2.10 (m, 1), 2.30 (m, 1), 2.65 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.20 (m, 4), 4.60 (m, 2), 5.30 (m, 1), 6.90 (d, 1), 7.55 (m, 1), 7.65 (m, 1), 8.20 (d, 1), 8.30 (d, 1), 9.0 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.27 (t, 3), 2.00 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.51 (m, 2), 3.40-3.78 (m, 11), 4.16 (q, 2), 4.64 (m, 2), 5.26 (m, 1), 7.60-7.78 (m, 2), 7.85 (t, 1), 8.15-8.35 (m, 2), 9.01 (m, 1) ppm;

10

【0405】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(オキシラニル)メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.03 (m, 1), 2.33 (m, 2), 3.30-3.57 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.37 (m, 1), 4.58 (m, 1), 5.07 (m, 1), 7.63 (s, 1), 7.72 (t, 1), 7.86 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 9.02 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メチルスルホニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 3.15 (m, 1), 3.23-3.40 (m, 8), 4.01 (q, 2), 4.10 (s, 3), 5.38 (m, 1), 7.55 (s, 1), 7.63 (dd, 1), 7.81 (dd, 1), 8.05 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.36 (br s, 1), 9.15 (d, 1) ppm;

【0406】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(カルボキシ)メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.97 (m, 1), 2.18 (m, 1), 2.48 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.16 (q, 2), 5.07 (q, 2), 5.24 (m, 1), 7.61 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.78 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.26 (d, 1), 9.05 (d, 1) ppm;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル)メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.28 (m, 6), 1.97 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.43-2.58 (m, 2), 3.43-3.78 (m, 11), 4.16 (m, 4), 4.28 (q, 2), 4.86 (s, 2), 5.27 (m, 1), 7.13 (m, 1), 7.65 (m, 2), 7.80 (t, 1), 8.17 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.98 (d, 1) ppm;

【0407】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.27 (t, 3), 1.97 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.51 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.41-3.80 (m, 11), 4.17 (q, 2), 4.57 (t, 2), 5.26 (m, 1), 7.58 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.77 (t, 1), 8.12 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.02 (d, 1) ppm;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.27 (t, 3), 1.99 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.54 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.41-3.80 (m, 8), 4.18 (q, 2), 4.56 (t, 2), 5.26 (m, 1), 7.58 (t, 1), 7.64 (s, 1), 7.77 (t, 1), 8.13 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.013 (d, 1) ppm;

【0408】

50

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-シアノエトキシ)キノリン; NMR(CDCI₃) 1.27 (t, 3), 1.98 (d, 3), 2.00 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.54 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.17 (q, 2), 5.20-5.40 (m, 2), 7.64 (t, 1), 7.80 (m, 2), 8.18 (m, 2), 8.98 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(ベンジルアミノカルボニル)メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 1.27 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.53 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.16 (q, 2), 4.61 (d, 2), 4.88 (s, 2), 5.26 (m, 1), 7.78 (t, 1), 7.28-7.40 (m, 5), 7.61 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.77 (t, 1), 8.14 (d, 1), 8.16 (d, 1), 9.01 (d, 1) ppm;

10

【0409】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 3), 2.03 (m, 1), 2.31 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.03 (m, 1), 6.47 (m, 1), 7.71 (m, 2), 7.84 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.92 (m, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(ベンジルアミノカルボニル)メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.07 (m, 1), 2.37 (m, 2), 3.30-3.73 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.39 (d, 2), 5.01 (s, 2), 5.08 (m, 1), 7.20-7.38 (m, 5), 7.58 (s, 1), 7.71 (t, 1), 7.88 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.43 (d, 1), 8.86 (m, 1), 8.97 (d, 1) ppm;

20

【0410】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(カルボキシ)メチルアミノカルボニルメトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 1.24 (t, 3), 1.91 (m, 1), 2.16 (m, 1), 2.43-2.58 (m, 2), 3.41-3.78 (m, 8), 4.12 (m, 4), 4.77 (s, 2), 5.27 (m, 1), 7.45 (m, 1), 7.55 (m, 1), 7.64 (t, 1), 7.94 (d, 1), 8.04 (d, 1), 9.04 (d, 1) ppm;

2-[1-(3-(2-メチルプロピル)-4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

30

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

【0411】

2-[1-(3-ベンジル-4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(3-(4-ヒドロキシベンジル)-4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

40

2-[1-(4-(フラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン;

2-[1-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 1.47 (s, 9), 2.01 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.34 (s, 3), 2.42 (m, 2), 3.14-3.34 (m, 4), 3.74-3.93 (m, 4), 4.13 (s, 3), 5.31 (m, 1), 6.75 (m, 3), 7.16 (t, 1), 7.57 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.03 (d, 1) ppm;

【0412】

50

2-[1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.44 (s, 9), 1.98 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.43 (m, 2), 3.51-3.90 (m, 8), 4.13 (s, 3), 5.30 (m, 1), 6.66 (m, 2), 7.57 (m, 2), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.23 (m, 2), 9.04 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.89 (m, 1), 2.08 (m, 1), 2.24 (s, 3), 2.32 (m, 2), 3.10-3.26 (m, 4), 3.65 (m, 2), 3.79 (m, 2), 4.13 (s, 3), 5.07 (m, 1), 6.64 (d, 1), 6.80 (m, 2), 7.12 (t, 1), 7.61 (s, 1), 7.66 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.97 (d, 1) ppm;

10

【0413】

2-[1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.88 (m, 1), 2.08 (m, 1), 2.34 (m, 2), 3.513.72 (m, 6), 3.78 (m, 2), 4.13 (s, 3), 5.16 (m, 1), 6.66 (m, 1), 6.85 (d, 1), 7.56 (t, 1), 7.61 (s, 1), 7.67 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.08-8.21 (m, 3), 8.97 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(3,4,4-トリフルオロブト-3-エン-1-オキシ)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.52 (m, 2), 2.92 (m, 2), 2.97 (m, 2), 3.41-3.78 (m, 11), 4.16 (q, 2), 4.45 (t, 2), 5.24 (m, 1), 7.58 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.17 (d, 1), 9.01 (d, 1) ppm;

20

【0414】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3,4,4-トリフルオロブト-3-エン-1-オキシ)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.25 (t, 3), 1.98 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.56 (m, 2), 2.92 (m, 2), 2.97 (m, 2), 3.41-3.78 (m, 8), 4.16 (q, 2), 4.44 (t, 2), 5.31 (m, 1), 7.58 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.17 (d, 1), 9.17 (d, 1) ppm;

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.22 (t, 3), 1.31 (t, 3), 2.13 (m, 2), 2.63 (m, 2), 2.94 (m, 2), 3.57 (m, 6), 3.68 (m, 2), 4.17 (q, 2), 4.24 (q, 2), 4.35 (d, 2), 7.16 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.34 (d, 1), 9.03 (t, 1) ppm;

30

【0415】

2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.22 (t, 3), 2.03 (m, 2), 2.59 (m, 2), 2.82 (m, 2), 3.30-3.60 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.23 (d, 2), 7.08 (s, 1), 7.71 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.28 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(テトラゾール-5-イル)メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.86 (m, 1), 2.08 (m, 1), 2.26 (m, 2), 3.44 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.04 (q, 2), 5.06 (m, 1), 5.88 (s, 1), 7.70 (t, 3), 7.78 (s, 1), 7.84 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.26 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

【0416】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.14 (m, 1), 2.14 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.64 (m, 2), 3.86 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.36 (m, 2), 5.08 (m, 1), 7.58 (s, 1), 7.68 (t, 3)

50

, 7.84 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 5 - (カルボキシメチル) アミノキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.10 (t, 3), 1.80 (m, 1), 2.0 (m, 1), 2.25 (m, 2), 3.20-3.60 (m, 8), 4.0 (m, 4), 5.0 (m, 1), 6.40 (d, 1), 7.30 (d, 1), 7.50 (m, 1), 7.95 (d, 1), 8.70 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

【0417】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - (1 - (メトキシカルボニル) エトキシ) キノリン; NMR (CDCl₃) 1.27 (t, 3), 1.77 (d, 3), 1.98 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.48 (m, 2), 3.403.80 (m, 14), 4.16 (q, 2), 5.14-5.30 (m, 2), 7.48 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 8.98 (t, 1) ppm 及び NMR(CDCl₃) 1.27 (t, 3), 1.78 (d, 3), 1.98 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.48 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 14), 4.16 (q, 2), 5.14-5.30 (m, 2), 7.48 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 8.98 (t, 1) ppm;

【0418】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (1 - (カルボキシ) エトキシ) キノリン; NMR (DMSO) 1.24 (t, 3), 1.71 (d, 3), 1.85 (m, 1), 2.03 (m, 1), 2.32 (m, 2), 3.30-3.71 (m, 8), 4.06 (q, 2), 5.06 (m, 1), 5.34 (m, 1), 7.46 (s, 1), 7.71 (t, 1), 7.89 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.98 (m, 1) ppm 及び NMR (DMSO) 1.18 (t, 3), 1.71 (d, 3), 1.86 (m, 1), 2.03 (m, 1), 2.32 (m, 2), 3.30-3.73 (m, 8), 4.06 (q, 2), 5.06 (m, 1), 5.34 (m, 1), 7.46 (s, 1), 7.71 (t, 1), 7.89 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.98 (m, 1) ppm;

【0419】

2 - [1 - (3 - (1 - メチルエチル) - 4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 0.76-0.98 (m, 6), 1.26 (m, 3), 1.38-1.70 (m, 12), 1.96 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.32-2.50 (m, 2), 2.71-3.47 (m, 3), 4.01-4.31 (m, 7), 4.32-4.60 (m, 2), 5.15-5.33 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.64 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.24 (d, 1), 9.03 (m, 1) ppm 及び NMR(CDCl₃) 0.77-0.98 (m, 6), 1.26 (m, 3), 1.38-1.70 (m, 12), 1.96 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.32-2.50 (m, 2), 2.71-3.45 (m, 3), 4.01-4.27 (m, 7), 4.32-4.60 (m, 2), 5.15-5.33 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.64 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.24 (d, 1), 9.03 (m, 1) ppm;

【0420】

2 - [1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - メトキシキノリン; NMR (DMSO) 0.73-0.98 (m, 6), 1.15-1.57 (m, 6), 1.78-2.20 (m, 2), 2.34 (m, 2), 2.65-3.44 (m, 3), 3.80-4.38 (m, 9), 5.01-5.18 (m, 1), 7.61 (s, 1), 7.66 (t, 1), 7.87 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.22 (d, 1), 8.96 (m, 1) ppm 及び NMR (DMSO) 0.73-0.98 (m, 6), 1.16-1.60 (m, 6), 1.82-2.17 (m, 2), 2.34 (m, 2), 2.67-3.42 (m, 3), 3.80-4.36 (m, 9), 5.01-5.18 (m, 1), 7.61 (s, 1), 7.66 (t, 1), 7.87 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.22 (d, 1), 8.96 (m, 1) ppm;

【0421】

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - クロロ - 4 - メトキシキノリン; NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 1.45 (s, 9), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.40 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.20 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.50 (d, 1), 7.65 (s, 1), 8.15 (m, 2), 8.95 (d, 1) ppm;

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カ

10

20

30

40

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4-メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.60 (m, 2), 3.40-3.90 (m, 8), 4.20 (m, 5), 5.35 (m, 1), 7.60 (m, 1), 7.70 (m, 1), 8.20 (m, 2), 9.20 (m, 1) ppm;

【0422】

2-[1-(2-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 0.88-1.10 (m, 6), 1.26 (m, 3), 1.38-1.62 (m, 12), 1.96 (m, 1), 2.21 (m, 1), 2.32-2.50 (m, 2), 2.61-3.42 (m, 3), 3.92-4.80 (m, 9), 5.15-5.30 (m, 1), 7.57 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.24 (d, 1), 8.92 (m, 1) ppm;

10

【0423】

2-[1-(2-(2-メチルプロピル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 0.88-1.10 (m, 6), 1.27 (m, 3), 1.35-1.60 (m, 3), 1.80-2.24 (m, 2), 2.48-2.65 (m, 2), 2.84-3.11 (m, 2), 3.37 (m, 1), 3.94-4.80 (m, 9), 5.25 (m, 1), 7.59 (t, 1), 7.64 (s, 1), 7.80 (t, 1), 8.14 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.16 (m, 1) ppm 及び NMR(CDCI₃) 0.88-1.08 (m, 6), 1.25 (m, 3), 1.35-1.62 (m, 3), 1.78-2.26 (m, 2), 2.41-2.62 (m, 2), 2.80-3.42 (m, 3), 3.92-4.85 (m, 9), 5.18-5.33 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.21 (d, 1), 9.12 (m, 1) ppm;

【0424】

20

2-[1-(3-(1-メチルエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 0.67-1.23 (m, 9), 1.73-2.11 (m, 3), 2.32 (m, 2), 2.74-2.98 (m, 2), 3.10-3.37 (m, 2), 3.72 (m, 1), 3.80-4.53 (m, 8), 5.07 (m, 1), 7.58 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.88 (m, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CDCI₃) 1.19 (t, 3), 1.28 (t, 3), 1.95-2.25 (m, 4), 2.40-2.70 (m, 4), 2.96 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 11), 4.17 (q, 2), 4.23 (q, 2), 5.24 (m, 1), 7.14 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.87 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.32 (d, 1), 8.94 (d, 1) ppm;

30

【0425】

2-[1-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(DMSO d₆) 1.35 (s, 9), 1.84 (m, 1), 2.03 (m, 1), 2.31 (m, 2), 3.12-3.34 (m, 4), 3.63 (m, 2), 3.75 (m, 2), 4.12 (s, 3), 5.07 (m, 1), 6.78 (d, 1), 6.92 (d, 1), 6.96 (s, 1), 7.21 (t, 1), 7.57 (s, 1), 7.65 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.17 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(3-メチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 0.95-1.13 (m, 3), 1.47 (s, 9), 2.02 (m, 1), 2.21-2.57 (m, 5), 3.08-4.45 (m, 10), 5.27 (m, 1), 6.74 (m, 3), 7.16 (m, 1), 7.57 (m, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.12 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.04 (m, 1) ppm;

40

【0426】

2-[1-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン; NMR(CDCI₃) 2.02 (m, 1), 2.24 (m, 1), 2.57 (m, 2), 3.18-3.32 (m, 4), 3.77-3.91 (m, 4), 4.15 (s, 3), 5.33 (m, 1), 6.79 (d, 1), 7.87 (m, 2), 7.18 (t, 1), 7.57 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.77 (t, 1), 8.12 (d, 1), 8.24 (d, 1), 9.25 (d, 1) ppm;

2-[1-(ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカ

50

ルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(ピペラジン-4-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

【0427】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-ジ(アセチル)アミノキノリン；NMR(CDCl₃) 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.30 (m, 1), 2.35 (s, 3), 2.40 (s, 3), 2.60 (m, 2), 3.40-3.85 (m, 8), 4.20 (q, 2), 5.35 (m, 1), 7.50 (d, 1), 7.85 (m, 1), 8.15 (d, 1), 8.35 (m, 1), 8.65 (m, 2), 9.15 (m, 1) ppm；

2-[1-(3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 0.82-0.91 (m, 3), 1.78 (m, 1), 2.02 (m, 1), 2.18-2.56 (m, 5), 3.07-3.35 (m, 1), 3.40-3.95 (m, 4), 4.02-4.41 (m, 5), 5.03 (m, 1), 7.08 (m, 1), 7.26 (m, 3), 7.57 (m, 2), 7.76 (m, 1), 8.01-8.13 (m, 2), 9.18 (m, 1) ppm；

【0428】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-アセトアミドキノリン；NMR(CDCl₃) 1.30 (m, 3), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.40 (s, 3), 2.60 (m, 2), 3.40-3.85 (m, 8), 4.20 (m, 2), 5.35 (m, 1), 7.60-7.80 (m, 3), 8.40 (m, 1), 9.0 (m, 2) ppm；

2-[1-(3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(CDCl₃) 1.27-1.38 (m, 6), 1.46 (s, 9), 1.94 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.44 (m, 2), 2.92 (m, 1), 3.27-3.60 (m, 2), 3.90-4.63 (m, 9), 5.26 (m, 1), 7.56 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.73 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.22 (d, 1), 8.93 (m, 1) ppm；

【0429】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(エトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-テトラゾール-5-イルエトキシ)キノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.07-1.18 (m, 6), 1.87 (m, 4), 2.05 (m, 1), 2.37 (m, 2), 3.32-3.68 (m, 8), 3.95-4.06 (m, 4), 5.03 (m, 1), 6.47 (m, 1), 7.67 (m, 2), 7.85 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.93 (d, 1) ppm；

【0430】

2-[1-(3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.18 (m, 6), 1.78 (m, 1), 2.01 (m, 1), 2.32 (m, 2), 2.77 (m, 1), 3.27-3.43 (m, 2), 3.80-4.41 (m, 9), 5.06 (m, 1), 7.56 (m, 1), 7.63 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.08 (m, 1), 8.18 (m, 1), 8.93 (m, 1) ppm 及び NMR(DMSO-d₆) 1.05-1.23 (m, 6), 1.82 (m, 1), 2.01 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.84 (m, 1), 3.03-3.23 (m, 2), 3.40-4.41 (m, 9), 5.04 (m, 1), 7.56 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.93 (m, 1) ppm；

【0431】

2-[1-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1-(カルボキシ)シクロブト-1-オキシ)キノリン；NMR(DMSO-d₆) 1.84 (m, 1), 2.03 (m, 3), 2.25 (s, 3), 2.35 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.83 (m, 2), 3.10-3.24 (m, 4), 3.62-3.85 (m, 4), 5.11 (m, 1), 6.64 (d, 1), 6.77 (m, 2), 7.08 (s, 1), 7.12 (d, 1), 7.71 (t, 1), 7.88 (t, 1), 8.11 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン；NMR(CDCl₃) 1.23 (

10

20

30

40

50

t, 3), 1.27 (t, 3), 1.46 (s, 9), 1.96 (m, 1), 2.16 (m, 3), 2.37 (m, 2), 2.94 (m, 2), 3.41-3.79 (m, 8), 4.17 (q, 2), 4.24 (q, 2), 5.19 (m, 1), 7.13 (s, 1), 7.54 (d, 1), 8.13 (s, 1), 8.25 (d, 1), 8.87 (d, 1) ppm;

【0432】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.05 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.05 (q, 2), 4.16 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.99 (s, 1), 7.72 (d, 1), 8.15 (s, 1), 8.30 (d, 1), 8.88 (d, 1) ppm;

10

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.18 (t, 3), 1.25 (m, 6), 1.97 (m, 1), 2.09 (m, 1), 2.21 (m, 2), 2.48 (m, 2), 2.62 (m, 2), 2.94 (m, 2), 3.42-3.78 (m, 8), 4.12-4.26 (m, 6), 5.23 (m, 1), 7.13 (s, 1), 7.60 (t, 1), 7.75 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.33 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

【0433】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 1), 1.98 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.35-3.62 (m, 8), 4.05 (q, 2), 4.96 (m, 1), 7.03 (s, 1), 7.70 (d, 1), 8.15 (s, 1), 8.25 (d, 1), 8.88 (d, 1) ppm;

20

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4-メトキシキノリン; NMR(CDCl₃) 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.60 (m, 2), 3.40-3.85 (m, 8), 4.10 (s, 3), 4.20 (q, 2), 5.30 (m, 1), 7.60 (m, 2), 8.0 (s, 1), 9.10 (m, 1) ppm;

【0434】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-カルボキシ-3- (ジエチルアミノ) プロポキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (m, 9), 1.83 (m, 1), 2.02 (m, 1), 2.31 (m, 2), 2.48 (m, 2), 3.22-3.68 (m, 14), 4.04 (q, 2), 5.03 (m, 1), 5.46 (m, 1), 7.47 (s, 1), 7.71 (t, 1), 7.88 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.31 (d, 1), 8.94 (m, 1) ppm;

30

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5, 7-ジクロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR(CD₃OD) 1.15 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.10 (m, 3), 2.40 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.40-3.70 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.10 (m, 1), 7.0 (s, 1), 7.60 (s, 1), 8.0 (s, 1) ppm;

【0435】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.80-1.95 (m, 1), 2.00 (m, 2), 2.30 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.30-3.75 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.15 (s, 1), 7.85 (d, 1), 8.10 (d, 1), 8.25 (s, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

40

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2-カルボキシエチル] アミノカルボニル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.10 (t, 3), 1.98 (m, 2), 2.30-2.63 (m, 3), 2.75-2.87 (m, 3), 3.28-3.50 (m, 8), 3.94 (q, 2), 5.17 (m, 1), 7.64 (t, 1), 7.80 (t, 1), 8.01 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.10 (d, 1) ppm;

【0436】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (

50

メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)メトキシ)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.04-1.18 (m, 9), 1.96 (m, 1), 2.23 (m, 1), 2.53 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.37 (m, 4), 5.24 (m, 1), 5.57 (s, 1), 7.53 (s, 1), 7.63 (t, 1), 7.78 (t, 1), 8.11 (d, 1), 8.41 (d, 1), 8.98 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(1,1-ジ(カルボキシ)メトキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.01 (q, 2), 5.02 (m, 1), 5.88 (s, 1), 7.47 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.27 (d, 1), 8.94 (d, 1) ppm;

10

【0437】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.14 (t, 3), 1.83 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.54 (s, 3), 2.56 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.03 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.02 (s, 1), 7.68 (dd, 1), 7.95 (d, 1), 8.14 (s, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-ニトロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.88 (m, 1), 2.06 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.69 (m, 2), 2.83 (m, 2), 3.30-3.65 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.02 (m, 1), 7.19 (s, 1), 8.32 (d, 1), 8.59 (d, 1), 8.64 (s, 1), 9.02 (d, 1), 9.06 (s, 1) ppm;

20

【0438】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.01 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.65 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.65 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.92 (s, 1), 7.19 (m, 2), 7.92 (d, 1), 8.79 (m, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.55 (m, 2), 2.77 (m, 2), 2.88 (s, 3), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.03 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.93 (s, 1), 7.42 (d, 1), 7.65 (t, 1), 7.86 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

30

【0439】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-(ベンジルオキシ)-4-(1-エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.22 (t, 3), 1.28 (t, 3), 1.46 (s, 9), 1.95 (m, 1), 1.99-2.24 (m, 3), 2.38 (m, 2), 2.62 (m, 2), 2.94 (m, 2), 3.41-3.80 (m, 8), 4.20 (m, 4), 5.22 (m, 1), 5.25 (s, 2), 7.06 (s, 1), 7.18-7.58 (m, 7), 8.13 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.22 (t, 3), 1.28 (t, 3), 1.46 (s, 9), 1.77 (m, 1), 1.95-2.24 (m, 3), 2.42 (m, 2), 2.59 (m, 2), 2.94 (m, 2), 3.46-3.83 (m, 8), 4.21 (m, 4), 5.22 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.07 (d, 1), 7.34 (s, 1), 8.04 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

【0440】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ベンジルオキシ)-4-(1-カルボキシ

50

シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 1), 1.94-2.17 (m, 3), 2.32 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.81 (m, 2), 3.31-3.72 (m, 8), 4.05 (q, 4), 5.05 (m, 1), 5.26 (s, 2), 6.96 (s, 1), 7.35-7.61 (m, 7), 8.19 (d, 1), 8.88 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-ヒドロキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.55 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.90 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.30 (s, 1), 8.10 (d, 1), 8.85 (d, 1), 10.40 (s, 1) ppm;

10

【0441】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-n-プロポキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.03 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.82 (m, 3), 2.03 (m, 3), 2.31 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.77 (m, 2), 3.34-3.68 (m, 8), 4.06 (q, 2), 2.13 (q, 2), 5.03 (m, 1), 6.84 (s, 1), 7.33 (d, 1), 7.43 (d, 1), 8.14 (d, 1), 8.87 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(カルボキシ)メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.30-3.62 (m, 8), 4.05 (q, 2), 4.94 (s, 2), 5.02 (m, 1), 6.93 (s, 1), 7.40 (m, 2), 8.20 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

20

【0442】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシブチル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.05 (d, 3), 1.19 (t, 3), 1.65 (m, 1), 2.0 (m, 3), 2.40-2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.30-3.75 (m, 8), 4.05 (q, 2), 4.99 (m, 1), 7.02 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.85 (t, 3), 8.10 (d, 1), 8.25 (d, 1), 8.95 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ジエチルアミノ)エトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18-1.33m, 9), 1.82 (m, 1), 2.03 (m, 3), 2.31 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.24-3.71 (m, 14), 4.06 (q, 2), 4.57 (m, 2), 5.07 (m, 1), 6.97 (s, 1), 7.37 (d, 1), 7.56 (s, 1), 8.23 (d, 1), 8.86 (d, 1) ppm;

30

【0443】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.56 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 3.92 (s, 3), 4.02 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.30 (d, 1), 7.42 (s, 1), 8.15 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

40

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 1.82-2.18 (m, 6), 2.31 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.81 (m, 2), 3.31-3.83 (m, 10), 4.04 (q, 2), 4.21-4.42 (m, 6), 5.05 (m, 1), 6.96 (s, 1), 7.36 (t, 1), 7.46 (d, 1), 8.17 (d, 1), 8.88 (d, 1) ppm;

【0444】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-8-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.72 (m, 1), 1.85 (m, 1), 1.92

50

(m, 2), 2.12 (m, 2), 2.30 (m, 2), 2.7.0 (s, 3), 2.72 (m, 2), 3.40 (m, 8), 3.62 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.10 (s, 1), 7.46 (t, 1), 7.60 (6,1), 8.04 (d, 1), 8.95 (d, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- (ジエチルアミノ) メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.16 (t, 3), 2.18 (t, 6), 1.83 (m, 1), 2.04 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.84 (m, 2), 3.18 (m, 4), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.58 (s, 2), 5.00 (m, 1), 7.06 (s, 1), 7.98 (d, 1), 87.82 (d, 1), 8.42 (s, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

【0445】

10

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- (ジエチルアミノ) メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.14 (t, 3), 1.18 (t, 6), 1.83 (m, 1), 2.04 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.18 (m, 4), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.58 (s, 2), 5.00 (m, 1), 7.06 (s, 1), 7.78 (d, 1), 8.34 (s, 1), 8.38 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- (ベンジルオキシ) -4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.83 (m, 1), 1.94-2.08 (m, 3), 2.29 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.31-3.67 (m, 8), 4.02 (q, 4), 4.98 (m, 1), 5.27 (s, 2), 7.00 (s, 1), 7.35-7.64 (m, 7), 8.01 (d, 1), 8.81 (d, 1) ppm;

20

【0446】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-ヒドロキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- (カルボキシ) メトキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.83 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.56 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.86 (s, 2), 4.98 (m, 1), 7.01 (s, 1), 7.44 (s, 1), 7.56 (d, 1), 8.03 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

30

【0447】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-エトキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.29 (t, 3), 1.80 (m, 1), 1.98 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.63 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.19 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.00 (s, 1), 7.47 (m, 2), 7.98 (d, 1), 8.80 (d, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メトキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 1.98 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 3.91 (s, 3), 4.02 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.01 (s, 1), 7.30 (m, 1), 7.98 (d, 1), 8.80 (d, 1) ppm;

40

【0448】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- (1-メチルメトキシ) -4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ) キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.35 (d, 6), 1.83 (m, 1), 2.01 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.84 (m, 1), 4.98 (m, 1), 7.00 (s, 1), 7.47 (d, 1), 7.51 (s, 1), 7.97 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

50

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-フルオロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (CD₃OD) 1.2 (t, 3), 1.9 (m, 3), 2.0-2.15 (m, 3), 2.4 (m, 2), 2.6 (m, 2), 2.9 (m, 2), 3.3-3.75 (m, 8), 5.1 (m, 1), 7.0 (s, 1), 7.4 (t, 1), 7.7 (d, 1), 8.3 (m, 1) ppm;

【0449】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(トリフルオロメチル)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.04 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 2.86 (s, 3), 3.44 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.03 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.18 (s, 1), 7.96 (d, 1), 8.42 (s, 1), 8.46 (d, 1), 8.94 (d, 1) ppm;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(テトラゾール-1-イル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 2.00 (m, 1), 2.15 (m, 1), 2.35 (m, 1), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 2.90-3.05 (m, 2), 3.30-3.65 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.10 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.70 (t, 1), 7.90 (t, 1), 7.95 (s, 1), 8.10 (d, 1), 8.30 (d, 1), 9.05 (d, 1) ppm;

【0450】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-クロロ-4-(1-(アミノカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 1.80 (m, 1), 2.00 (m, 2), 2.30 (m, 2), 2.15 (m, 1), 2.30-2.50 (m, 3), 2.60 (m, 1), 2.80 (m, 1), 3.00 (m, 1), 3.40-3.75 (m, 8), 4.15 (q, 2), 5.24 (m, 1), 6.20 (s, 1), 6.90 (s, 1), 7.15 (s, 1), 7.55 (d, 1), 8.10 (s, 1), 8.20 (d, 1), 9.00 (d, 1) ppm;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(ヒドロキシメチル)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.82 (m, 1), 3.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.70 (s, 2), 5.00 (m, 1), 7.00 (s, 1), 7.60 (d, 1), 8.00 (s, 1), 8.20 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

30

【0451】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-エチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.25 (t, 2), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.56 (m, 2), 2.82 (m, 4), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.00 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.98 (s, 1), 7.55 (dd, 1), 7.85 (s, 1), 8.15 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-シアノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.83 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.30-3.62 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.14 (s, 1), 7.98 (d, 1), 8.40 (d, 1), 8.64 (s, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

40

【0452】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-シアノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.67 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.70 (m, 8), 4.03 (q, 2), 5.02 (m, 1), 7.12 (s, 1), 7.96 (t, 1), 8.25 (d, 1), 8.40 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カ

50

ルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-ニトロ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.02-3.0 (m, 4), 2.50 (m, 2), 2.70 (m, 1), 2.95 (m, 2), 3.40-3.85 (m, 8), 4.10 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.10 (s, 1), 8.25 (m, 1), 8.45 (d, 1), 8.80 (s, 1) ppm;

【0453】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-カルボキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.15 (m, 3), 2.45 (m, 3), 2.50 (m, 1), 2.99 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.20 (s, 1), 8.10 (d, 1), 8.30 (d, 1), 9.0 (s, 1) ppm;

10

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-アミノ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.9-2.25 (m, 4), 2.45 (m, 2), 2.6 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.4-3.8 (m, 8), 4.10 (q, 2), 5.15 (m, 1), 6.8 (s, 1), 7.0 (s, 1), 7.1 (d, 1), 8.05 (d, 1) ppm;

【0454】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-(トリフルオロメトキシ)-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.36 (m, 4), 3.48 (m, 2), 3.63 (m, 2), 4.02 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.06 (s, 1), 7.68 (dd, 1), 7.98 (s, 1), 8.38 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

20

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(テトラゾール-1-イル)プロピル]アミノカルボニル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.05 (t, 3), 1.15 (t, 3), 2.00 (m, 2), 2.15 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.60 (m, 2), 2.75-3.00 (m, 4), 3.25-3.61 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.15 (q, 2), 5.05 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.65 (t, 2), 7.85 (t, 2), 8.05 (d, 2), 8.25 (d, 2), 9.05 (d, 1) ppm;

【0455】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(テトラゾール-1-イル)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 2.00 (m, 2), 2.15 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.55 (s, 3), 2.60 (m, 2), 2.75-3.00 (m, 4), 3.25-3.61 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.15 (q, 2), 5.05 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.50 (d, 1), 7.88 (s, 1), 8.15 (d, 2), 9.05 (d, 2) ppm;

30

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(トリフルオロメチル)スルホニルアミノ]プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-(エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.05 (t, 3), 1.15 (t, 3), 1.90-2.10 (m, 4), 2.5 (s, 3), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.15-3.60 (m, 10), 4.00 (q, 2), 4.15 (q, 2), 5.05 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.55 (d, 2), 7.85 (s, 1), 8.17 (d, 2), 9.03 (d, 2), 9.41(br t, 1) ppm;

40

【0456】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(トリフルオロメチル)スルホニルアミノ]プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.90-2.10 (m, 4), 2.5 (s, 3), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.15-3.60 (m, 10), 4.00 (q, 2), 4.15 (q, 2), 5.05 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.55 (d, 2), 7.85 (s, 1), 8.17 (d, 2), 9.03 (d, 2), 9.41(br t, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-4-(1-カルボキ

50

シシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.68 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.63 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.08 (s, 1), 7.85 (dd, 1), 8.10 (s, 1), 8.22 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

【0457】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(1-テトラゾール-5-イル-エトキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.80-1.88 (m, 4), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.35-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 5.01 (m, 1), 6.42 (q, 1), 7.55 (d, 1), 7.60 (d, 1), 7.88 (s, 1), 8.16 (d, 1), 8.88 (m, 1) ppm; 及び NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.78-1.82 (m, 4), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.35-3.62 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.04 (m, 1), 6.44 (m, 1), 7.55 (d, 1), 7.60 (s, 1), 7.88 (s, 1), 8.16 (d, 1), 8.88 (d, 1), 12.16 (s, 1) ppm; 及び NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.78-1.90 (m, 4), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.35-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.45 (q, 1), 7.55 (d, 1), 7.62 (s, 1), 7.88 (s, 1), 8.16 (d, 1), 8.88 (d, 1) ppm;

【0458】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-アセチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 2), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.75 (s, 3), 2.80 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.65 (m, 2), 4.05 (m, 2), 5.05 (m, 1), 7.15 (s, 1), 8.10 (d, 1), 8.35 (d, 1), 8.70 (s, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5-エトキシカルボニル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.35 (t, 3), 2.0 (m, 2), 2.20 (m, 2), 2.45 (m, 2), 2.60 (m, 2), 2.90 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (q, 2), 4.40 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.20 (s, 1), 7.60 (d, 1), 7.85 (m, 1), 8.20 (d, 1) ppm;

【0459】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(テトラゾール-5-イル)メトキシキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.13 (t, 3), 1.81 (m, 1), 1.98 (m, 1), 2.37 (m, 2), 2.50 (s, 3), 2.56 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.00 (q, 2), 5.00 (m, 1), 5.85 (s, 1), 7.50 (dd, 1), 7.67 (s, 1), 7.85 (s, 1), 8.14 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-エチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.16 (t, 3), 1.27 (t, 2), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.56 (m, 2), 2.84 (m, 4), 3.40 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.03 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.02 (s, 1), 7.72 (dd, 1), 8.00 (d, 1), 8.02 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

【0460】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-アセチル-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-カルボキシ-4-(1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン; NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 2.20 (m, 4), 2.50 (m, 2), 2.70 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.20 (s, 1), 8.20 (d, 1), 8.40 (d, 1), 8.75 (s, 1) ppm;

【0461】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- アミノカルボニル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 1.85 (m, 2), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.60 (m, 2), 4.05 (m, 2), 5.00 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.60(brs, 1), 8.15 (d, 1), 8.30 (d, 1), 8.38 (br s, 1), 8.80 (s, 1), 8.94 (d, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- メチル-4- (1-メチルー1-カルボキシエトキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.61 (s, 3), 1.63 (s, 3), 1.75 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.5 (s, 4), 3.15-3.63 (m, 8), 4.02 (q, 2), 5.05 (m, 1), 7.30 (s, 1), 7.50 (d, 2), 7.85 (s, 1), 8.10 (d, 1), 8.95 (d, 1) ppm;

10

【0462】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメトキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 2.20 (m, 4), 2.45 (m, 2), 2.65 (m, 2), 2.90 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.0 (s, 6), 4.10 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.45 (s, 1), 7.55 (s, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- クロロ-6-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.04 (t, 3), 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.55 (s, 3), 2.60 (m, 2), 2.67 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.15 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.95 (s, 1), 8.15 (s, 1), 8.22 (s, 1), 8.83 (d, 1) ppm;

20

【0463】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- クロロ-6-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.55 (s, 3), 2.57 (m, 2), 2.67 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.0 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.00 (s, 1), 8.12 (s, 1), 8.20 (s, 1), 8.83 (d, 1) ppm ;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- クロロ-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.52 (s, 3), 2.57 (m, 2), 2.67 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.00 (s, 1), 8.09 (s, 1), 8.21 (s, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

30

【0464】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメトキシ-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.20 (t, 3), 1.30 (t, 3), 2.20 (m, 4), 2.45 (m, 2), 2.70 (m, 2), 3.0 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.0 (s, 6), 4.15 (q, 2), 4.25 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.50 (s, 1), 7.60 (s, 1) ppm;

40

【0465】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (カルボキシ)エトキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.65 (d, 3), 1.83 (m, 1), 2.04 (m, 1), 2.32 (m, 2), 2.56 (s, 3), 3.35-3.70 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.04 (m, 1), 5.28 (m, 1), 7.37 (s, 1), 7.55 (d, 1), 7.88 (s, 1), 8.13 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm; 及び NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.65 (d, 3), 1.84 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.35-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 5.01 (m, 1), 6.28 (q, 1), 7.38 (s, 1), 7.50 (d, 1), 7.87 (s, 1), 8.12 (d, 1), 8.90 (m, 1) ppm; 及び NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.65 (d, 3), 1.84 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.35-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 5

50

.01 (m, 1), 6.35 (q, 1), 7.36 (s, 1), 7.50 (d, 1), 7.86 (s, 1), 8.12 (d, 1), 8.90 (m, 1) ppm;

【0466】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.02 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.81 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.48 (s, 3), 2.60 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.15 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.85 (s, 1), 7.85 (d, 1), 8.05 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.81 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.48 (s, 3), 2.58 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.35-3.62 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.03 (s, 1), 7.84 (d, 1), 8.05 (d, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

【0467】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.87 (m, 1), 2.00 (m, 4), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.60 (m, 2), 4.05 (m, 2), 5.00 (m, 1), 7.08 (s, 1), 7.78 (m, 1), 7.92 (d, 1), 8.38 (m, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.02 (t, 3), 1.15 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.54 (s, 3), 2.53 (m, 2), 2.67 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.15 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.97 (s, 1), 8.10 (s, 1), 8.23 (s, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

【0468】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-フルオロ-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.04 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.83 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.62 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.16 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.00 (s, 1), 8.17 (d, 1), 8.37 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-フルオロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 7.05 (s, 1), 8.15 (d, 1), 8.35 (d, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

【0469】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-ブromo-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.55 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.38 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.05 (m, 2), 4.95 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.82 (d, 1), 8.20 (d, 1), 8.30 (s, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2- (テトラゾール-5-イル)エチル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.19 (t, 3), 2.00 (m, 2), 2.50 (s, 3), 2.50-2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.30-3.60 (m, 8), 4.00 (q, 2), 5.40 (m, 1), 6.95 (s, 1), 7.0 (d, 2), 7.88 (s, 1), 8.15 (d, 1), 9.25 (d, 1) ppm;

【0470】

10

20

30

40

50

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- メトキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.02 (t,3), 1.18 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.79 (m, 2), 3.353.65 (m, 8), 3.93 (s, 3), 4.05 (q, 2), 4.13 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.88 (s, 1), 7.30 (d,1), 7.43 (s, 1), 8.16 (d, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- ヒドロキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.02 (t,3), 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.55 (m, 2), 2.77 (m, 2), 3.30-3.65 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.15 (q, 2), 4.96 (m, 1), 6.80 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.27 (s,1), 8.10 (d, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

【0471】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- ヒドロキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.55 (m, 2), 2.76 (m, 2), 3.35-3.65 (m, 8), 4.02 (q,2), 4.96 (m, 1), 6.86 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.28 (s, 1), 8.09 (d, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7- ジメチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.05 (t,3), 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.46 (s, 6), 2.57 (m, 2), 2.79 (m,2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.05 (q, 2), 4.12 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.92 (s, 1), 7.92 (s,1), 8.02 (s, 1), 8.92 (d, 1) ppm;

【0472】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7- ジメチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.81 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.45 (s, 6), 2.55 (m, 2), 2.75 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.98 (s, 1), 7.98 (s, 1), 8.14 (s, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- クロロ-6-メトキシ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.08 (t, 3), 1.17 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.62 (m, 2), 2.70 (m, 2), 3.40 (m, 6), 3.60 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.04 (s, 3), 4.15 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.95 (s,1), 7.58 (s, 1), 8.18 (s, 1), 8.78 (d, 1) ppm;

【0473】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7- クロロ-6-メトキシ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.76 (m, 2), 3.38 (m, 6), 3.62 (m, 2), 4.02 (q, 2), 4.04 (s, 3), 4.98 (m, 1), 7.02 (s, 1), 7.60 (s, 1), 8.18 (s, 1), 8.80 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7- ジクロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.26 (t, 3), 2.0 (s,3), 2.1-2.2 (m, 4), 2.4(m, 2), 2.6 (m, 2), 2.9 (m, 2), 3.5-3.8 (m, 8), 4.10 (q, 2), 5.18 (m, 1), 7.2 (s, 1), 8.25 (s, 1), 8.42 (s, 1) ppm;

【0474】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) プロポキシ)キノ

10

20

30

40

50

リン ; NMR (DMSO-d₆) 1.05 (t, 3), 1.15 (m, 6), 1.82 (m, 1), 2.04 (m, 3), 2.28 (m, 2), 2.53 (s, 3), 3.38 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.05 (q, 2), 4.18 (q, 2), 5.00 (m, 1), 5.28 (m, 1), 7.36 (s, 1), 7.52 (dd, 1), 7.88 (s, 1), 8.15 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-カルボキシプロポキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.25 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.05 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.53 (s, 3), 3.42 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.02 (m, 1), 5.12 (m, 1), 7.35 (s, 1), 7.52 (dd, 1), 7.88 (s, 1), 8.14 (d, 1), 8.90 (d, 1) ppm;

【0475】

10

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) - 2-メチルプロポキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.05 (m, 9), 1.82 (m, 1), 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.25 (m, 2), 2.35 (m, 1), 2.52 (s, 3), 3.42 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.15 (q, 2), 5.02 (m, 1), 5.13 (m, 1), 7.33 (s, 1), 7.55 (d, 1), 7.88 (s, 1), 8.15 (d, 1), 8.88 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-カルボキシ-2-メチルプロポキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.10 (t, 6), 1.15 (t, 3), 1.82 (m, 1), 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.35 (m, 1), 2.53 (s, 3), 3.40 (m, 6), 3.64 (m, 2), 4.03 (q, 2), 5.00 (m, 2), 7.35 (s, 1), 7.52 (d, 1), 7.88 (s, 1), 8.1 (d, 1), 8.92 (d, 1) ppm ;

20

【0476】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジフルオロ-4- (1-カルボキシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.26 (t, 3), 2.0 (s, 3), 2.1-2.25 (m, 4), 2.45 (m, 2), 2.65 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.45-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 5.2 (m, 1), 7.2 (s, 1), 7.96 (dd, 1), 8.10 (dd, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-フルオロ-6-メチル-4- (1-カルボキシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.25 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.05-2.20 (m, 4), 2.45 (m, 2), 2.5 (s, 3), 2.65 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.4-3.8 (m, 8), 4.15 (q, 2), 5.1 (m, 1), 7.1 (s, 1), 7.65 (d, 1), 8.18 (d, 1) ppm;

30

【0477】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-5-フルオロ-6-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.15 (t, 3), 1.3 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.05-2.25 (m, 3), 2.45 (m, 2), 2.55 (s, 3), 2.65 (m, 2), 2.90 (m, 2), 3.4-3.8 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.21 (q, 2), 5.2 (m, 1), 7.06 (s, 1), 7.7 (d, 1), 8.2 (d, 1) ppm;

40

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(CDC1₃) 1.18 (t, 3), 1.25 (m, 6), 1.90-2.25 (m, 4), 2.93-2.65 (m, 7), 2.90-3.00 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10-4.23 (m, 6), 5.21 (m, 1), 7.03 (s, 3), 7.40 (d, 1), 7.85 (s, 1), 8.18 (d, 1), 8.93 (d, 1) ppm;

【0478】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロ

50

ピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.16 (t, 3), 1.25 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.18 (m, 3), 2.46 (m, 2), 2.70 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.4-3.8 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.25 (q, 2), 5.2 (m, 1), 7.1 (s, 1), 8.3 (s, 1), 8.4 (s, 1) ppm;

【0479】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CDCl₃) 1.18 (t, 3), 1.25 (m, 6), 1.94 (m, 1), 2.03-2.24 (m, 3), 2.41-2.52 (m, 5), 2.62 (m, 2), 2.93 (m, 2), 3.41-3.78 (m, 8), 4.11-4.26 (m, 6), 5.21 (m, 1), 7.07 (s, 1), 7.82 (d, 1), 7.93 (d, 1), 8.86 (d, 1) ppm;

10

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.09 (t, 3), 1.17 (t, 3), 1.84 (m, 1), 2.94-2.07 (m, 3), 2.36 (m, 2), 2.48 (s, 3), 2.56 (m, 2), 2.77 (m, 2), 3.28-3.64 (m, 8), 3.98 (q, 2), 4.02 (q, 2), 4.98 (m, 1), 7.01 (s, 1), 7.84 (d, 1), 8.05 (d, 1), 8.83 (d, 1) ppm;

【0480】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.06-1.18 (m, 9), 1.84 (m, 1), 2.94-2.07 (m, 3), 2.36 (m, 2), 2.48 (s, 3), 2.57 (m, 2), 2.77 (m, 2), 3.28-3.64 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.83 (m, 1), 4.98 (m, 1), 7.01 (s, 1), 7.84 (d, 1), 8.05 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

20

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.10 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.35 (m, 2), 2.41-2.60 (m, 2), 2.78 (m, 2), 3.30-3.62 (m, 8), 4.00 (m, 4), 5.00 (m, 1), 6.98 (s, 3), 7.50 (d, 1), 7.83 (s, 1), 8.15 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

30

【0481】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.05-1.20 (m, 9), 1.79-1.93 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.51 (m, 4), 2.78 (m, 2), 3.23-3.61 (m, 10), 4.02 (q, 2), 4.82 (m, 1), 4.98 (m, 1), 6.98 (s, 1), 7.53 (d, 1), 7.85 (d, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1- (エトキシカルボニル) シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.12 (t, 3), 1.16 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.86 (m, 1), 1.96 (m, 2), 2.32 (m, 2), 2.56 (s, 3), 2.60 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.40 (m, 10), 3.98 (q, 2), 4.00 (q, 2), 4.16 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.96 (s, 1), 8.12 (s, 1), 8.22 (s, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

40

【0482】

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (エトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.12 (t, 3), 1.16 (t, 3), 1.86 (m, 1), 1.96 (m, 2), 2.02 (m, 3), 2.36 (m, 2), 2.56 (s, 3), 2.58 (m, 2), 3.40 (m, 10), 4.02 (q, 2), 4.08 (m, 2), 5.00 (m, 1), 7.00 (s, 1), 8.18 (s, 1), 8.22 (s, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

50

【0483】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.12 (d, 6), 1.20 (m, 5), 1.96 (m, 1), 2.56 (s, 3), 2.64 (m, 2), 2.76 (m, 2), 3.40 (m, 9), 2.75 (m, 2), 3.64 (m, 2), 4.05 (q, 2), 4.82 (m, 1), 5.00 (m, 1), 7.00 (s, 1), 8.18 (s, 1), 8.24 (s, 1), 8.84 (d, 1) ppm;

【0484】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ;

10

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1- (カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン) ;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.02 (t, 3), 1.09 (t, 3), 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.02 (m, 3), 2.35 (m, 2), 2.42 (br s, 6), 2.58 (m, 2), 2.80 (m, 2), 3.23-3.62 (m, 8), 3.95-4.05 (m, 4), 4.15 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.92 (s, 1), 7.83 (s, 1), 7.99 (s, 1), 8.80 (d, 1) ppm;

20

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.08-1.20 (m, 6), 1.81 (m, 1), 2.00 (m, 2), 2.25-2.40 (m, 12), 2.78 (m, 2), 3.25-3.80 (m, 8), 4.00 (m, 4), 5.00 (m, 1), 8.97 (s, 1), 7.82 (s, 1), 7.98 (s, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

【0485】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジメチル-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.03-1.20 (m, 9), 1.81 (m, 1), 2.00 (m, 2), 2.30-2.40 (m, 12), 2.78 (m, 2), 3.20-3.40 (m, 8), 4.02 (m, 2), 4.83 (m, 1), 5.00 (m, 1), 8.97 (s, 1), 7.82 (s, 1), 7.98 (s, 1), 8.80 (d, 1) ppm;

30

【0486】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.20 (t, 3), 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 3), 2.45 (m, 2), 2.70 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (m, 4), 5.20 (m, 1), 7.20 (s, 1), 8.30 (s, 1), 8.40 (s, 1) ppm;

40

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (1-メチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(CD₃OD) 1.25 (m, 9), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 3), 2.40 (m, 2), 2.65 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (q, 2), 4.95 (m, 1), 5.15 (m, 1), 7.20 (s, 1), 8.25 (s, 1), 8.40 (s, 1) ppm;

【0487】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6, 7-ジクロロ-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR(CDCl₃) 1.20 (t, 3), 1.30 (t, 6), 1.95 (m, 1), 2.05-2.25 (m, 3), 2.45 (m, 2), 2.65 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8)

50

), 4.20 (q, 4), 4.25 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.10 (s, 1), 8.25 (s, 1), 8.40 (s, 1), 8.85 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-メチル-1- (エトキシカルボニル)エトキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.08 (t, 3), 1.16 (t, 3), 1.74 (s, 6), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.28 (m, 2), 2.52 (s, 3), 3.40 (m, 2), 3.62 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.14 (q, 2), 5.02 (m, 1), 7.18 (s, 1), 7.50 (dd, 1), 7.86 (s, 1), 8.08 (d, 1), 8.86 (d, 1) ppm;

【0488】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- (エトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-メチル-1-カルボキシエトキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.98 (t, 3), 1.22 (t, 3), 1.80 (brs, 6), 1.98 (m, 1), 2.15 (m, 1), 2.42 (m, 2), 2.61 (s, 3), 3.383.70 (m, 8), 4.08 (m, 4), 5.10 (m, 1), 7.18 (s, 1), 7.59 (d, 1), 7.97 (s, 1), 8.19 (d, 1), 8.99 (d, 1) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチルチオ-4- (1- (エトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.20 (t, 3), 1.25 (t, 3), 1.95 (m, 1), 2.20 (m, 3), 2.40 (m, 2), 2.65 (s, 3), 2.70 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (q, 2), 4.20 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.10 (s, 1), 7.70 (m, 1), 8.0 (m, 2) ppm;

【0489】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-メチルチオ-4- (1-カルボキシシクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 3), 2.40 (m, 2), 2.60 (s, 3), 2.70 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 4.10 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.20 (s, 1), 7.70 (d, 1), 8.0 (m, 2) ppm;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-シクロヘキシル-1-カルボキシメトキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.30-1.40 (m, 4), 1.55 (m, 1), 1.75 (m, 1), 1.85-2.00 (m, 5), 2.20 (m, 2), 2.50 (m, 2), 2.60 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.95 (m, 1), 5.20 (m, 1), 7.45 (s, 1), 7.55 (d, 1), 7.90 (s, 1), 8.25 (d, 1) ppm 及び NMR (CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.30-1.40 (m, 4), 1.55 (m, 1), 1.75 (m, 1), 1.90-2.00 (m, 5), 2.20 (m, 2), 2.45 (m, 2), 2.60 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.95 (m, 1), 5.20 (m, 1), 7.45 (s, 1), 7.55 (m, 1), 7.90 (s, 1), 8.20 (m, 1) ppm;

【0490】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-シクロヘキシル-1- (メトキシカルボニル)メトキシ)キノリン ; NMR (CD₃OD) 1.20 (t, 3), 1.25 (m, 4), 1.50 (m, 1), 1.70 (m, 1), 1.80 (m, 4), 1.90 (m, 1), 2.10 (m, 2), 2.40 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 3.70 (s, 3), 4.05 (q, 2), 5.05 (m, 1), 5.15 (m, 1), 7.45 (s, 1), 7.55 (d, 1), 7.85 (s, 1), 8.20 (d, 1) ppm and NMR (CD₃OD) 1.22 (t, 3), 1.25 (m, 4), 1.45 (m, 1), 1.70 (m, 1), 1.90 (m, 4), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 2), 2.45 (m, 2), 2.60 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 3.78 (s, 3), 4.10 (q, 2), 5.10 (m, 1), 5.25 (m, 1), 7.50 (s, 1), 7.60 (d, 1), 7.90 (s, 1), 8.25 (d, 1) ppm;

【0491】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (メトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 3), 2.30 (m, 2), 2.56 (s, 3), 2.59 (m, 3), 2.80 (m, 2), 3.30-3.50 (m, 6), 3.60 (m, 2), 3.64 (s, 3), 4.04 (q, 2), 4.98 (m, 1), 6.92 (s, 1), 7.55 (d, 1), 7.90 (s, 1), 8.17

10

20

30

40

50

(d, 1), 8.87 (d, 1) ppm;

【0492】

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1- (1-メチルエトキシカルボニル)シクロブト-1-オキシ)キノリン ;

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1-メチル-1- (エトキシカルボニル) エトキシ)キノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.26 (t, 3), 1.74 (s, 6), 1.82 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.54 (s, 3), 3.40 (m, 2), 3.62 (m, 2), 4.04 (q, 2), 4.16 (q, 2), 5.52 (m, 1), 7.10 (s, 1), 8.1 (s, 1), 8.18 (s, 1), 8.82 (d, 1) ppm;

10

2 - [1- (4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4- (1-メチル-1-カルボキシエトキシ)キノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.72 (2s, 6), 1.84 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.54 (s, 3), 3.36 (m, 1), 3.40 (m, 1), 3.48 (m, 1), 3.64 (m, 1), 4.06 (q, 2), 5.02 (m, 1), 7.30 (s, 1), 8.08 (s, 1), 8.16 (s, 1), 8.86 (d, 1) ppm;

【0493】

2 - [(4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニルキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 3.34-3.57 (m, 8), 4.06 (q, 3), 4.28 (d, 2), 7.74 (t, 1), 7.90 (t, 1), 8.06-18 (m, 3), 8.60 (d, 1), 8.98 (t, 1) ppm;

20

2 - [(4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 3.30-3.48 (m, 8), 4.04 (q, 2), 4.20 (d, 2), 6.75 (m, 1), 7.40 (m, 1), 7.70 (t, 1), 7.92 (d, 1), 8.06 (d, 1) ppm;

2 - [(4- (エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ;

【0494】

2 - [(4- (n-プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 0.94 (t, 3), 1.67 (m, 2), 3.02 (t, 2), 3.10-3.35 (m, 4), 3.57 (m, 4), 4.13 (s, 3), 4.26 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.66 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.19 (d, 1), 8.96 (t, 1) ppm;

30

2 - [(4- (2, 5-ジプロモフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 3.20-3.30 (m, 4), 3.58 (m, 4), 4.10 (s, 3), 4.25 (d, 2), 7.57 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.80 (m, 3), 8.02 (d, 1), 8.06 (s, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

【0495】

2 - [(4- (2, 6-ジフルオロフェニル)スルホニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 3.10-3.20 (m, 4), 3.60 (m, 4), 4.10 (s, 3), 4.23 (d, 2), 7.34 (t, 1), 7.58 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.75-7.82 (m, 2), 8.02 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.88 (t, 1) ppm;

40

2 - [(4- (3-プロモフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ;

2 - [(4- (4-エチルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 2.60 (m, 2), 3.30-3.65 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.24 (d, 2), 7.26 (d, 2), 7.35 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

【0496】

2 - [(4- (4-n-プロピルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 0.94 (t, 3), 1.65 (m, 2

50

), 2.62 (t, 2), 3.50-3.80 (m, 8), 4.15 (s, 3), 4.38 (d, 2), 7.24 (d, 2), 7.36 (d, 2), 7.56 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.08 (t, 1) ppm;

2 - [(4- (4-n-ブチルフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ;

2 - [(4- (フェノキシメチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 3.40-3.60 (m, 8), 4.13 (s, 3), 4.26 (d, 2), 4.84 (s, 2), 6.93 (m, 3), 7.26 (m, 2), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

【0497】

10

2 - [(4- (2, 2-ジメチルプロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 1.07 (s, 9), 2.32 (s, 2), 3.53-3.77 (m, 8), 4.15 (s, 3), 4.38 (d, 2), 7.57 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.13 (d, 1), 9.09 (t, 1) ppm;

2 - [(4- (2-エトキシカルボニルエチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 2.51 (m, 2), 2.60 (m, 2), 3.44-3.56 (m, 8), 4.01 (q, 2), 4.11 (s, 3), 4.27 (d, 2), 7.57 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

2 - [(4- (n-プロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 0.86 (t, 3), 1.51 (m, 2), 2.30 (m, 2), 3.40-3.58 (m, 8), 4.14 (s, 3), 4.27 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1) ppm;

20

【0498】

2 - [(4- (n-ペンチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 0.82 (t, 3), 1.23 (m, 6), 1.44 (m, 2), 2.30 (m, 2), 3.40-3.56 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.25 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

2 - [(4- (フラン-2-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 3.63 (m, 2), 3.83 (m, 6), 4.14 (s, 3), 4.39 (d, 1), 6.53 (m, 1), 7.08 (d, 1), 7.53 (d, 1), 7.57 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.13 (d, 1), 9.10 (t, 1) ppm;

30

2 - [(4- (チエン-2-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 3.63 (m, 2), 3.83 (m, 6), 4.14 (s, 3), 4.38 (d, 1), 7.08 (m, 1), 7.35 (d, 1), 7.52 (d, 1), 7.58 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.13 (d, 1), 9.08 (t, 1) ppm;

【0499】

2 - [(4- (2-フェニルシクロプロピル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ;

2 - [(4- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 3.10-3.20 (m, 2), 3.48-3.72 (m, 6), 3.75 (s, 3), 4.10 (s, 3), 4.25 (d, 2), 6.85 (m, 2), 7.57-7.66 (m, 3), 7.83 (m, 1), 8.02 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1) ppm;

40

2 - [(4- (n-ブチル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 0.82 (t, 3), 1.23 (m, 4), 1.44 (m, 2), 2.30 (m, 2), 3.40-3.60 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.25 (d, 2), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

【0500】

2 - [(4- (3-トリフルオロメトキシフェニル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 3.52-3.94 (m, 8), 4.15 (s, 3), 4.39 (d, 2), 7.25-7.41 (m, 3), 7.48 (d, 1), 7.58 (t, 1), 7.64 (s, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

50

1), 7.75 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.13 (d, 1), 9.08 (t, 1) ppm;

2 - [(4- ((1, 1-ジメチルエチル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 1.23 (s, 9), 3.24-3.33 (m, 4), 3.44 (m, 4), 4.12 (s, 3), 4.14 (d, 2), 5.88 (s, 1), 7.57 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.17 (d, 1), 8.92 (t, 1) ppm;

2 - [(4- ((1-メチルエチル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 1.17 (d, 6), 3.36-3.78 (m, 8), 3.98 (m, 1), 4.12 (s, 3), 4.36 (d, 3), 7.58 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.75 (t, 1) ppm;

【0501】

10

2 - [(4- ((n-プロピル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(DMSO-d₆) 0.80 (t, 3), 1.39 (m, 2), 2.95 (m, 2), 3.30-3.46 (m, 8), 4.13 (s, 3), 4.25 (d, 2), 6.57 (t, 1), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1) ppm;

2 - [(4- ((n-ブチル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 0.92 (t, 3), 1.37 (m, 2), 1.52 (m, 2), 3.26 (m, 2), 3.40 (m, 2), 3.56 (m, 4), 3.64 (m, 2), 4.14 (s, 3), 4.26 (d, 2), 7.56 (t, 1), 7.66 (s, 1), 7.73 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.24 (d, 1), 9.10 (t, 1) ppm;

【0502】

20

2 - [(4- ((n-ヘキシル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 0.82 (t, 3), 1.23 (m, 6), 1.38 (m, 2), 2.97 (m, 2), 3.30-3.48 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.25 (d, 2), 6.54 (t, 1), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

2 - [(4- ((n-ペンチル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 0.82 (t, 3), 1.23 (m, 4), 1.38 (m, 2), 2.97 (m, 2), 3.28-3.48 (m, 8), 4.12 (s, 3), 4.26 (d, 2), 6.53 (t, 1), 7.60 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.94 (t, 1) ppm;

30

【0503】

2 - [(4- ((エトキシカルボニル)アミノカルボニル) ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 3.30-3.48 (m, 8), 4.06 (q, 2), 4.12 (s, 3), 4.25 (d, 2), 6.57 (t, 1), 7.59 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.83 (t, 1), 8.04 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1) ppm;

2 - [(4- (モルホリン-4-イル)カルボニルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 3.35 (m, 8), 3.58 (m, 2), 3.71 (m, 6), 4.14 (s, 3), 4.37 (d, 2), 7.56 (t, 1), 7.65 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.13 (d, 1), 9.09 (t, 1) ppm ;

2 - [(4- (ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 3.57 (m, 2), 3.69 (m, 4), 3.84 (m, 2), 4.15 (s, 3), 4.41 (d, 2), 6.70 (m, 2), 7.56 (m, 2), 7.67 (s, 1), 7.76 (t, 1), 8.10 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.15 (t, 1) ppm;

40

【0504】

2 - [(4- (3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR(CDCl₃) 3.25 (m, 4), 3.67 (m, 2), 3.86 (m, 2), 4.15 (s, 3), 4.19 (d, 2), 6.81 (d, 1), 6.91 (m, 2), 7.22 (t, 1), 7.57 (t, 1), 7.68 (s, 1), 7.74 (t, 1), 8.11 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.14 (t, 1) ppm;

2 - [(3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン ; NMR (DMSO-d₆) 0.83-0.95 (dd, 3), 2.23

50

(s, 3), 2.85-3.18 (m, 2), 3.30-4.42 (m, 10), 6.57 (d, 1), 6.68 (m, 2), 7.08 (t, 1), 7.60 (s, 1), 7.65 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.07 (d, 1), 8.18 (d, 1), 8.96 (t, 1) ppm;

2 - [(4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 4 - メトキシキノリン ; NMR (CDCl₃) 2.35 (s, 3), 3.22 (m, 4), 3.66 (m, 2), 3.87 (m, 2), 4.15 (s, 3), 4.38 (d, 2), 6.77 (m, 3), 7.18 (t, 1), 7.57 (t, 1), 7.69 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.11 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.17 (t, 1) ppm。

【0505】

例3. 式(Ic)の化合物

A. CH₂Cl₂ (40ml) 中、2 - ((カルボキシ) メチルカルボニルアミノ) ナフタレン (1.2g, 5.2mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2.2ml, 15.6mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (0.84g, 6.2mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (EDCI) (1.2g, 6.2mmol) を添加した。5分後、1 - エトキシカルボニルピペラジン (0.84ml, 5.3mmol) を添加し、そして反応物を一晩、攪拌した。反応混合物を、真空化で蒸発し、油状物を得、酢酸エチルに溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。有機層を真空下で蒸発し、さらなる精製を伴わないで使用される固形物として、2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノナフタレン (1.2g) を得た。

【0506】

B. 類似する態様で、式(Ic)の次の化合物を調製した：

2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ - 5 - ヒドロキシナフタレン : NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 3.28-3.60 (m, 10), 4.04 (q, 2), 6.72 (d, 1), 7.22 (m, 2), 7.24 (d, 1), 8.02 (d, 1), 8.17 (s, 1) ppm ;

2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ - 4 - メトキシナフタレン : NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 3.30-3.60 (m, 10), 3.93 (s, 3), 4.03 (q, 2), 7.03 (s, 1), 7.34 (t, 1), 7.43 (t, 1), 7.73 (d, 1), 7.82 (s, 1), 8.01 (d, 1) ppm ;

【0507】

2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ - 5 - (カルボキシメトキシ) ナフタレン : NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 3.30-3.60 (m, 10), 4.03 (q, 2), 6.73 (d, 1), 7.36 (m, 2), 7.52 (d, 1), 8.13 (d, 1), 8.21 (s, 1) ppm ;

2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ - 5 - (3 - (エトキシカルボニル) プロポキシ) ナフタレン : NMR (CDCl₃) 1.25 (m, 6), 2.24 (m, 2), 2.61 (t, 2), 3.52-3.71 (m, 10), 4.17 (m, 6), 6.73 (d, 1), 7.36 (m, 2), 7.45 (d, 1), 8.21 (m, 2), 9.93 (s, 1) ppm ;

【0508】

2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ - 5 - (3 - カルボキシプロポキシ) ナフタレン : NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 2.04 (m, 2), 3.30-3.60 (m, 10), 4.03 (q, 2), 4.12 (t, 2), 6.79 (m, 1), 7.34 (m, 2), 7.47 (d, 1), 8.07 (d, 1), 8.21 (s, 1), 10.29 (s, 1) ppm ; 及び

2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノ - 4 - (カルボキシメトキシ) ナフタレン。

【0509】

例4. 式(Id)の化合物

A. NaH 95% (15mg, 0.6mmol) を、DMF (5ml) に懸濁した。DMF (1ml) 中、2 - [((4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル) カルボニル] アミノナフタレン (160mg, 0.43mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を周囲温度で攪拌

した。5分後、DMF (0.5ml) 中、メチル 3- (ブロモメチル) ベンゾエート (99mg, 0.43 mモル) の溶液を添加した。反応を、15分後、水 (100ml) により急冷し、次に酢酸エチル (80ml) により抽出した。有機層を真空下で蒸発した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-1- (テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル) メチル) カルボニル] アミノナフタレン (195mg, 0.38 mモル) を得た。

【0510】

B. 類似する態様で、式 (Id) の次の化合物を調製した：

2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-1- (テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イル) メチル) カルボニル] アミノナフタレン ; NMR (CDCl₃) 1.24 (t, 3), 2.31-2.78 (m, 2), 3.41-3.90 (m, 10), 4.16 (q, 2), 4.28 (m, 1), 4.44 (m, 1), 7.42-7.56 (m, 3), 7.80 (m, 8), 8.23 (s, 1)ppm.

2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシブチル) カルボニル] アミノナフタレン ; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 2.02 (m, 2), 2.34 (m, 1), 3.37 (m, 2), 3.57 (m, 2), 3.71-3.90 (m, 4), 3.95-4.12 (m, 2), 4.17 (q, 2), 4.25 (d, 1), 7.36 (d, 1), 7.56 (m, 2), 7.80 (s, 1), 7.91 (m, 2), 7.97 (d, 1)ppm ;

【0511】

2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2- (エトキシカルボニル) エチル) カルボニル] アミノナフタレン ; NMR (DMSO-d₆) 1.27 (m, 6), 2.87 (m, 2), 3.32-3.62 (m, 8), 4.03 (m, 4), 4.18 (m, 1), 7.38 (t, 1), 7.43 (t, 1), 7.56 (d, 1), 7.83 (m, 3), 8.22 (s, 1)ppm ; 及び

2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2- (4- (メトキシカルボニル) フェニル) エチル) カルボニル] アミノナフタレン ; NMR (DMSO-d₆) 1.16 (t, 3), 3.17-3.36 (m, 6), 3.42-3.58 (m, 4), 3.79 (s, 3), 3.98 (q, 2), 4.17 (m, 1), 7.42 (m, 5), 7.80 (m, 5), 8.17 (s, 1)ppm.

【0512】

C. THF (8ml) 中、2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2- (3- (メトキシカルボニル) フェニル) エチル) カルボニル] アミノナフタレン (110mg, 9.2mモル) の溶液に、水 (6ml) 中、LiOH (27mg, 0.6mモル) の溶液を添加した。反応混合物を、周囲温度で攪拌した。5時間後、反応混合物を、2Nの硫酸水素ナトリウムにより、pH 2 ~ 3 に酸性化し、次に、酢酸エチル (3 × 10ml) により抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空下で蒸発し、2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2- (3-カルボキシフェニル) エチル) カルボニル] アミノナフタレン (90mg, 0.18mモル) を得た ; NMR (DMDO-d₆) 1.25 (t, 3), 3.10-3.30 (m, 6), 3.40-3.60 (m, 4), 3.97 (q, 2), 4.14 (t, 1), 7.35-7.55 (m, 5), 7.70-7.87 (m, 5), 8.14 (s, 1), 10.12 (s, 1)ppm.

【0513】

D. 類似する態様で、次の化合物を製造した：

2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2-カルボキシエチル) カルボニル] アミノナフタレン : NMR (CDCl₃) 1.27 (t, 3), 3.01 (m, 1), 3.32 (m, 2), 3.54 (m, 2), 3.81 (m, 3), 4.06 (m, 2), 4.17 (q, 2), 4.25 (m, 1), 7.34 (d, 1), 7.57 (m, 2), 7.79 (s, 1), 7.79 (S, 1), 7.88 (m, 2), 7.94 (d, 1), ppm ;

【0514】

2- [(1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2- (4-カルボキシフェニル) エチル) カルボニル] アミノナフタレン ; NMR (DMSO-d₆) 1.14 (t, 3), 3.17-3.33 (m, 6), 3.42-3.56 (m, 4), 3.98 (q, 2), 4.16 (m, 1), 7.37-7.47 (m, 5), 7.80 (m, 5), 8.16 (s, 1)ppm ; 及び

2- [((4- (エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニルメチル) カ

10

20

30

40

50

ルボニル] アミノ-4-ヒドロキシキノリン; NMR (CDCl_3) 1.26 (t, 3), 3.43-3.63 (m, 8), 1.17 (q, 2), 5.93 (s, 1), 7.24-7.35 (m, 3), 7.57 (t, 1), 8.23 (d, 1) ppm。

【0515】

例5. 式(Q)、(If)及び(Ig)の化合物

A. -30°C に冷却された CH_2Cl_2 中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン(380mg、0.75mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.12ml、1.12mmol)及びジメチルアミノピリジン(20mg、1.6mmol)を添加し、そして反応混合物を10分間、攪拌した。無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.19ml、1.12mmol)を添加し、そして反応混合物を、周囲温度にゆっくりと暖めた。溶媒を、減圧下で蒸発し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=30：70)により精製し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(2-(トリフルオロメチルスルホニル)オキシフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリンを、黄色の油状物(320mg)として得た。

【0516】

B. 類似する態様で、次の化合物を製造した：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)オキシフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(3-(トリフルオロメチルスルホニル)オキシフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-1-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)オキシフェニル)メチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0517】

C. 一酸化炭素を、DMSO(3ml)、メタノール(2ml)及びトリエチルアミン(0.2ml)の混合物中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(2-(トリフルオロメチルスルホニル)オキシフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン(320mg、0.50mmol)の溶液に10分間、泡立てた。酢酸パラジウム(60ml)及び2',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(200mg)を添加し、そして反応混合物を 70°C に、45分間、加熱した。反応混合物を、周囲温度に冷却し、セライトを通して濾過し、そして減圧下で濃縮した。

【0518】

フラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール： CH_2Cl_2 , 1：99)処理により、オレンジ色の油状物(220mg、80%)として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(2-メトキシカルボニルフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリンを得た；NMR (CDCl_3) 2.40 (t, 3), 3.4 (m, 10), 3.88 (s, 3), 3.16 (q, 2), 3.18 (s, 3), 5.62 (m, 1), 7.26 (m, 2), 7.48 (m, 2), 7.68 (m, 1), 7.92 (d, 1), 8.04 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.00 (d, 1) ppm。

【0519】

D. 類似する態様で、次の化合物を製造した：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルフェニル)-エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR (CDCl_3) 1.23 (t, 3), 1.60 (s, 9), 3.02-3.6 (m, 10), 4.12 (m, 5), 5.40 (m, 1), 7.35 (d, 1), 7.58 (dd, 1), 7.82 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 7.92 (d, 1), 8.05 (d, 1), 8.99 (d, 1) ppm。

【0520】

E. メタノール中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(2-メトキシカルボニルフェニル)エチル]アミノカルボニル-4-

メトキシキノリン (220mg、0.4mmol) の溶液に、LiOH (3ml、0.25M) を添加し、そして得られる反応混合物を、周囲温度で一晩、攪拌した。生成物を、分離用HPLCにより精製し、そして凍結乾燥し、オレンジ色の固形物 (140mg、50%) として、2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (2-カルボキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリンを得た；NMR (DMSO- d_6) 1.08 (t, 3), 3.40 (m, 10), 4.00 (q, 2), 4.04 (s, 3), 5.28 (m, 1), 7.26 (t, 1), 7.34 (m, 2), 7.42 (s, 1), 7.82 (m, 2), 8.06 (d, 1), 8.14 (d, 1H), 8.88 (d, 1)ppm。

【0521】

F. 類似する態様で、次の化合物を製造した：

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (4-カルボキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 3.20-4.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 4.30 (s, 3), 5.45 (m, 1), 7.32 (d, 2), 7.81 (dd, 1), 7.83 (s, 1), 7.95 (d, 1), 8.01 (dd, 1), 8.38 (d, 2)ppm；

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (3-カルボキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1- (4-カルボキシフェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0522】

例6. 式(Ih)の化合物

DMF (5ml) 中、2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (2-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (200mg、0.39mmol) の溶液に、CsCO₃ (260mg、0.8mmol) 及びエチルブROMOアセテート (120mg、0.7mmol) を添加し、そしてその反応混合物を、周囲温度で6時間、攪拌した。反応混合物を、水及び酢酸エチルに分離し、そして酢酸エチルにより抽出した。

【0523】

組合された有機層を、水及び塩溶液により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮した。残留物を、分離用HPLCにより精製し、白色固形物 (140mg、60%) として、2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (2- (エトキシカルボニル) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリンを得た；NMR (DMSO- d_6) 1.18 (m, 6), 3.26 (m, 10), 4.00 (q, 2), 4.04 (s, 3), 4.84 (s, 2), 5.26 (m, 1), 6.82 (q, 1), 7.48 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.82 (t, 1), 8.06 (d, 1), 8.16 (d, 1), 8.86 (d, 1)ppm。

【0524】

B. 類似する態様で、次の化合物を調製した：

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (3- (エトキシカルボニル) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0525】

C. 上記A及びBにおいて調製された化合物及び類似する化合物を、標準の加水分解条件下で加水分解し、次の化合物を得た：

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-1- (4- (カルボキシメトキシ) フェニル) メチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (2- (カルボキシ) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン；及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-2- (3- (カルボキシ) メトキシフェニル) エチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン。

【0526】

例 7. 式 (Ij) の化合物

A. 0°Cでのテトラヒドロフラン (THF) (2ml) 中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2-ヒドロキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (50mg, 0.116mmol) の溶液に、カリウムヘキサメチルジシラジド (0.232ml, トルエン中、0.5M, 0.122mmol) を添加した。5分後、エチルブロモアセテート (0.18mg, 0.174mmol) を添加した。反応混合物を、0°Cで1時間、攪拌し、そして反応を水により急冷した。

【0527】

得られる溶液を、水及び酢酸エチル間に分けた。有機層を、真空下で濃縮し、油状物 (50mg) を得た。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (4:1) によるシリカゲルを通しての溶出により精製し、メタノールに溶解し、そして0.25Mの水酸化リチウム200μlにより処理した。反応混合物を、10% HClにより酸性化し、そして酢酸エチルにより抽出し、そして真空下で濃縮し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-2-(カルボキシ) メトキシエチル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (20mg, 35%) を得た; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 6), 3.42-3.95 (m, 10), 4.11-4.23 (m, 9), 5.45 (m, 1), 7.55 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.76 (t, 1), 8.05 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.05 (d, 1) ppm。

【0528】

B. 類似する態様で、式 (Ij) の他の化合物を調製する。

C. 上記A及びBにおいて調製された化合物をさらに、標準の加水分解条件下で加水分解し、次の化合物を得る。

【0529】

例 8. 式 (Il) 及び (Im) の化合物

A. N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (25ml) 中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ヒドロキシキノリン (80mg, 0.17mmol) の溶液に、炭酸セシウム (454mg, 1.36mmol) 及びtert-ブチルブロモアセテート (102mg, 0.51mmol) を添加した。反応混合物を、50°Cで加熱した。30分後、反応を、200mlの水により希釈し、次に酢酸エチル (80ml) により抽出した。

【0530】

有機層を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下で蒸発し、黄色の油状物を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、固形物 (110mg) として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3-((1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル) メトキシ) カルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-((1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル) メトキシキノリンを得た; NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, 3), 1.37 (s, 9), 1.42 (s, 9), 1.93 (m, 1), 2.08 (m, 1), 2.48 (m, 2), 3.31-3.71 (m, 8), 4.03 (q, 2), 4.46 (q, 2), 5.07 (m, 3), 7.46 (s, 1), 7.68 (t, 1), 7.85 (t, 1), 8.09 (d, 1), 8.23 (d, 1), 8.95 (d, 1) ppm。

【0531】

B. 1mlのCH₂Cl₂中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル-3-((1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル) メトキシ) カルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-((1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル) メトキシキノリン (38mg, 0.05mmol) の溶液に、2mlのトリフルオロ酢酸を添加し、次にその反応混合物を周囲温度で3時間、攪拌した。反応混合物を、真空下で蒸発し、油状物を得た。

【0532】

その油状物を、水 (5ml) に希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムによりpH4.5に調節し、次に酢酸エチル (3×10ml) により抽出した。有機層を真空下で蒸発し、白色固形物 (30mg) として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジーン-1-イル) カルボニル

－ 3 －（（カルボキシ）メトキシカルボニル）プロピル] アミノカルボニル－ 4 －（カルボキシ）メトキシキノリンを得た；NMR (DMSO- d_6) 1.16 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.10 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.3-3.9 (m, 8), 4.02 (q, 2), 4.52 (q, 2), 5.04 (m, 1), 5.13 (s, 2), 7.46 (s, 1), 7.68 (t, 1), 7.84 (t, 1), 8.08 (d, 1), 8.23 (d, 1), 9.95 (m, 1)ppm。

C. 類似する態様で、本発明の類似する化合物を調製する。

【0533】

例9. 式 (In) の化合物

A. テトラヒドロフラン (THF) (5ml) 中、2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－3－カルボキシプロピル] アミノカルボニル－4－メトキシキノリン (142mg、0.30mmol) の溶液に、グリシン α -ブチルエステル塩酸塩 (44mg、0.33mmol)、1－(3-ジメチルアミノプロピル)－3-エチルカルボジイミド (EDCI) (64mg、0.33mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (45mg、0.33mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (DIE) (0.43g、0.33mmol) を添加した。反応物を周囲温度で一晩、攪拌した。その得られる溶液を、水と酢酸エチルとの間に分類した。

【0534】

有機層を真空下で濃縮し、油状物を得た。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール (20 : 1) によるシリカゲルを通しての溶出により精製し、2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－3－((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) メチル) アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル－4－メトキシキノリン (62mg、35%) を得た；NMR ($CDCl_3$) 1.25 (t, 3), 1.50 (s, 9), 2.00 (m, 1), 2.15-2.50 (m, 3), 3.31-3.95 (m, 9), 4.10-4.32 (m, 7), 5.40 (m, 1), 7.59 (t, 1), 7.63 (s, 1), 7.75 (t, 1), 8.14 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.41 (d, 1)ppm。

B. 上記のようにして調製された化合物を、標準の条件下で加水分解し、化合物 2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－3－((カルボキシメチル) アミノカルボニル) プロピル] アミノカルボニル－4－メトキシキノリンを得た。

C. 類似する態様で、本発明の類似する化合物を調製する。

【0535】

例10. 式 (Ip) の化合物

A. テトラヒドロフラン (THF) (2ml) 中、2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－2－カルボキシエチル] アミノカルボニル－4－メトキシキノリン (50mg, 0.11mmol) の溶液に、グリシン α -ブチルエステル塩酸塩 (20mg, 0.12mmol)、1－(3-ジメチルアミノプロピル)－3-エチルカルボジイミド (EDCI) (23mg, 0.12mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (16mg、0.12mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.16g、0.12mmol) を添加した。その反応物を、周囲温度で一晩、攪拌した。得られる溶液を水と酢酸エチルとの間に分離した。有機層を、真空下で濃縮し、油状物として2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－2－((カルボキシ) メチル) アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル－4－メトキシキノリンを得た。

【0536】

B. 類似する態様で、次の化合物を調製した：

2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－2－((カルボキシ) メチル) (メチル) アミノカルボニル) エチル] アミノカルボニル－4－メトキシキノリン：NMR (DMSO- d_6) 1.20 (t, 3), 2.70-3.85 (m, 13), 3.95-4.21 (m, 4), 4.35 (s, 3), 5.45 (m, 1), 7.83 (dd, 1), 7.98 (s, 1), 8.04 (dd, 1), 8.35 (d, 1), 8.41 (d, 1), 9.78 (m, 1)ppm；及び

2－[1－(4－(エトキシカルボニル) ピペラジン－1－イル) カルボニル－2－((1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) メチル) (メチル) アミノカルボニル) エチ

ル] アミノカルボニル-4-メトキシキノリン: NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 1.42 (s, 9), 2.80 (m, 1), 3.07 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.12 (s, 3), 5.65 (m, 1), 7.58 (dd, 1), 7.63 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.02 (d, 1), 8.21 (d, 1), 8.75 (m, 1)ppm.

【0537】

例11. 式 (Ig)、(Ir) 及び (Is) の化合物

A. THF (30ml) 中、N-*t*-ブトキシカルボニルヒスチジン (2g、7.05mmol) の溶液に、1-エトキシカルボニルピペラジン (1.36ml、1.3当量)、EDCI (1.65g、1.2当量)、HOBt (1.2g、1、1当量) を添加し、そしてその反応混合物を一晩、攪拌した。反応混合物を、真空下で蒸発し、粗生成物を得、それを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。有機層を蒸発した。CH₂Cl₂中、2%~6%メタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、4-エトキシカルボニル-1-(1-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(イミダゾール-4-イル)エチル)カルボニルピペラジン (820mg) を得た。

【0538】

4-エトキシカルボニル-1-(1-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(イミダゾール-4-イル)エチル)カルボニルピペラジン (200mg、0.5mmol) を、周囲温度で1時間、攪拌しながら、トリフルオロ酢酸/塩化メチレン (1:1、2.0ml) により処理した。蒸発により、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-(イミダゾール-4-イル)エチル)カルボニルピペラジンを得、これを塩化メチレン及びトリエチルアミン (0.5ml) により処理し、そして溶媒を蒸発し、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-(イミダゾール-4-イル)エチル)カルボニルピペラジンを得た。

【0539】

THF (4ml) 中、2-カルボキシ-4-メトキシオキシキノリン (124mg、0.61mmol) の溶液に、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-2-(イミダゾール-4-イル)エチル)カルボニルピペラジン、THF (2ml) 及びトリエチルアミン (0.1ml) の混合物を添加し、続いて、EDCI (136mg 1.4当量) を添加した。得られる混合物を一晩、攪拌した。粗生成物 (245mg、発泡体) を、前記反応混合物から、上記と同じ方法により単離した。塩化メチレン中、25%~6%のメタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(イミダゾール-4-イル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリンを得た; NMR (CDCl₃) 1.25 (t, 3), 3.10-3.30 (m, 2), 3.20-3.65 (m, 9), 4.10 (m, 5), 5.40 (m, 1), 6.90 (s, 1), 7.55-7.60 (m, 3), 7.70 (t, 1), 8.02 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.0 (d, 1)ppm.

【0540】

B. DMF (2ml) 中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(イミダゾール-4-イル)エチル]アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (69mg、0.14mmol) の溶液に、*t*-ブチルプロモアセテート (0.028ml、1.2当量)、炭酸カリウム (30mg、1.5当量)、NaI (2.0mg、0.1当量) を添加した。反応混合物を、50°Cで1時間、加熱した。蒸発、続く塩化メチレン中、2%~3%のメタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(1-(*t*-ブトキシカルボニル)メチル)イミダゾール-4-イル]エチル]-アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (25mg) を得、これを、周囲温度で1.5時間、純粋トリフルオロ酢酸 (0.5ml) により処理した。

【0541】

溶媒の反復された蒸発及び塩化メチレンによる処理により、トリフルオロ酢酸塩として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-2-(1-(カルボキシメチル)イミダゾール-4-イル)エチル]-アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (27mg) を得た: NMR (DMSO) 1.20 (t, 3), 3.2-3.6 (m, 11), 4.05 (q, 2), 4.1 (s, 3), 3.5 (s, 2), 5.3 (m, 1), 7.45 (s, 1), 7.5 (s, 1), 7.65 (t, 1), 7.8 (t, 1), 8.05 (d, 1), 8.16 (d, 1), 8.95 (s, 1)ppm.

C. 類似する態様で、本発明の類似する化合物を調製した。

【0542】

例12. 式 (It) の化合物

A. CH_2Cl_2 (15ml) 中、4-メトキシ-2-カルボキシキノリン (102mg、0.50mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.33ml, 2.36mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (80mg、0.60mmol) 並びに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) (110mg、0.60mmol) を添加した。5分後、1-エトキシカルボニル-4-(エトキシカルボニルメチル)-アミノメチルカルボニルピペラジン (150mg、0.05mmol) を添加し、そして反応混合物を一晩、攪拌した。反応混合物を、真空下で蒸発し、油状物を得、これを酢酸エチル溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。有機層を真空下で蒸発し、そして粗生成物を、フラッシュカラムにより精製し、2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-(エトキシカルボニルメチル)-アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (30mg) を得た。

【0543】

B. エタノール (1.0ml) 中、2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-(エトキシカルボニルメチル)アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (30mg、0.06mmol) の溶液に、水 (1.0ml) 中、LiOH (6mg, 0.12mmol) の溶液を添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で1時間、攪拌した。反応混合物を、2Nの硫酸水素ナトリウムによりpH3に酸性化し、酢酸エチル (3×20ml) より抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空下で濃縮し、固形物として、2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-(カルボキシメチル)アミノカルボニル-4-メトキシキノリン (25mg) を得た：NMR (DMSO-d_6), 1.20 (m, 3), 3.20-3.60 (m, 8), 4.00-4.14 (m, 5), 4.20 (s, 1), 4.35 (s, 1), 4.50 (s, 1), 4.70 (s, 1), 7.23 (d, 1), 7.65 (m, 1), 7.80-7.94 (m, 2), 8.17 (m, 1)ppm。

C. 類似する態様で、式 (It) の他の化合物を調製した。

【0544】

例13. 式 (IU) の化合物

A. CH_2Cl_2 (50ml) 中、2-[カルボキシメチルカルボニル] [(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル]アミノナフタレン (270mg、0.78mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.33ml, 2.36mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (128mg、0.91mmol) 並びに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) (238mg、1.23mmol) を添加した。5分後、1-エトキシカルボニルピペラジン (0.12ml、0.78mmol) を添加し、そして反応混合物を一晩、攪拌した。反応混合物を、真空下で蒸発し、油状物を得、これを酢酸エチル溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。有機層を真空下で蒸発し、そして粗生成物を、フラッシュカラムにより精製し、2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル] [(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル]アミノナフタレン (147mg) を得た。

【0545】

B. CH_2Cl_2 (2.0ml) 中、2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル] [(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)メチル]アミノナフタレン (147mg, 0.30mmol) の溶液に、TFA (3.0ml) を添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で3時間、攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発し、油状物を得、これを水 (15ml) により希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムによりpH4.5に調節し、酢酸エチル (3×15ml) により抽出した。有機層を真空下で蒸発し、固形物として、2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル)カルボニル] [カルボキシメチル]アミノナフタレン (90mg) を得た；NMR (CDCl_3) 1.26 (t, 3), 3.24-3.30 (m, 2), 3.35-3.42 (m, 6), 3.57 (m, 2), 4.14 (q, 2), 4.52 (s, 2), 7.48 (d, 1), 7.58 (m, 2), 7.84-7.94 (m, 4)ppm。

【0546】

C. 類似する態様で、次の化合物を製造した：

2-[(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]カルボニル[カルボキシメチル]アミノ-4-メトキシナフタレン；NMR (CDCl₃) 1.24 (t, 3), 3.32-3.60 (m, 8), 4.02 (s, 3), 4.13 (q, 2), 4.48 (s, 2), 6.82 (s, 1), 7.48 (s, 1), 7.57 (m, 2), 7.79 (d, 1), 8.26 (d, 1)ppm。

【0547】

例14. 式(Iv)及び(Iw)の化合物

A. 4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(メトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン (0.97g, 3.23mmol)、2-カルボキシ-4-クロキノリン (0.67g, 3.23mmol)、EDCI (0.68g, 3.55mmol) 及びHOBT (0.48g, 3.55mmol) の溶液を、THF30mlにおいて組合した。反応混合物を、周囲温度で一晩、攪拌した。反応物を、酢酸エチルにより希釈し、そして水により洗浄した。有機層を濃縮し、暗油状物 (0.87g) を得、これを、酢酸エチル/ヘキサン (2:1) によるシリカゲルを通してのフラッシュクロマトグラフィー処理により精製し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-クロキノリン (0.46g) を得た。

【0548】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-クロキノリン (0.15g, 0.313mmol) の溶液を、5mlのTHFに溶解し、そしてLiOH (0.25M, 1.9ml, 0.47mmol) を添加した。反応混合物を2時間、攪拌した。反応混合物を、濃縮し、油状物を得、10% HClにより酸性化し、酢酸エチルに抽出し、そして濃縮し、純粋な2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-クロキノリン (167mg) を得た；NMR (DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.35 (m, 2), 3.35-3.60 (m, 8), 3.65 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.07 (m, 1), 7.95 (m, 1), 8.02 (m, 1), 8.23 (s, 1), 8.30 (m, 1), 8.98 (m, 1)ppm。

【0549】

B. DMSO (3.0ml) 中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-クロキノリン (150mg, 0.313mmol) の溶液に、(R)-3-ヒドロキシピペリジン (68mg, 0.5mmol) 及びDIEA (65mg, 0.5mmol) を添加した。その混合物を、110°Cで18時間、加熱した。粗反応混合物を、水酸化リチウム (3.0ml, 0.25M) により4時間、処理した。反応物を、分離用HPLCにより精製し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キノリン (41.0mg) を得た；NMR (DMSO-d₆) 1.2 (t, 3), 2.00-2.20 (m, 4), 2.45 (m, 2), 3.30-3.75 (m, 8), 4.05 (q, 2), 4.6 (s, 1), 5.11 (m, 1), 7.39 (s, 1), 7.65 (m, 1), 7.95 (m, 1), 8.28 (m, 1), 8.58 (br s, 1), 9.75 (m, 1)ppm。

【0550】

C. 類似する態様で、次の化合物を、適切なアミンから製造した：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン；NMR (CDCl₃) 1.23 (t, 3), 2.01 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.50-2.63 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 3.98 (m, 4), 4.15 (m, 2), 5.25 (m, 1), 7.55 (dd, 1), 7.70 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.00 (d, 1), 8.20 (d, 1), 9.21 (d, 1) ppm；

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-カルボキシピペリジン-1-イル)キノリン；NMR (DMSO-d₆) 1.22 (t, 3), 1.65 (m, 1), 1.75-1.98 (m, 3), 2.06 (m, 2), 2.35 (m, 2), 2.82 (m, 1), 2.96 (m, 1), 3.13 (m, 1), 3.38-3.77 (m, 10), 4.06 (q,

10

20

30

40

50

2), 5.06 (m, 1), 7.57 (s, 1), 7.64 (t, 1), 7.79 (t, 1), 8.11 (m, 2), 8.94 (d, 1) ppm;

【0551】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(ジメチルアミノ)カルボニルメチル(メチル)アミノキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.23 (t, 3), 1.95-2.15 (m, 2), 2.41 (dd, 1), 2.98 (s, 3), 3.05 (s, 3), 3.25-3.75 (m, 11), 4.05 (q, 2), 4.85 (m, 2), 5.05 (m, 1), 7.40 (s, 1), 7.65 (dd, 1), 7.99 (dd, 1), 8.25-8.35 (m, 2), 9.75 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル)(メチル)アミノキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.85-2.05 (m, 2), 2.35 (m, 2), 3.20-3.63 (m, 11), 4.01 (q, 2), 4.65 (s, 2), 5.02 (m, 1), 7.55 (s, 1), 7.63 (dd, 1), 7.95 (dd, 1), 8.25 (dd, 1), 9.65 (d, 1) ppm;

【0552】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.39 (dd, 2), 2.91 (s, 3), 3.25-3.70 (m, 16), 4.05 (m, 4), 5.15 (m, 1), 7.65 (m, 2), 7.95 (dd, 1), 8.15 (d, 1), 8.22 (d, 1), 9.35 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.23 (t, 3), 1.78 (m, 2), 1.95-2.20 (m, 4), 2.42 (dd, 2), 3.34-3.82 (m, 10), 4.00 (m, 1), 4.05-4.20 (m, 3), 5.15 (m, 1), 7.70 (dd, 1), 7.78 (s, 1), 7.97 (dd, 1), 8.15 (d, 1), 8.35 (d, 1), 9.75 (d, 1) ppm;

【0553】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.80-2.00 (m, 2), 2.35 (m, 2), 3.23-3.45 (m, 6), 3.63 (m, 6), 3.80-4.00 (m, 4), 4.02 (q, 2), 4.25 (s, 2), 5.05 (m, 1), 7.70 (m, 2), 7.93 (dd, 1), 8.10 (dd, 1), 8.24 (dd, 1), 9.39 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.20 (t, 3), 1.82-2.10 (m, 2), 2.35 (m, 2), 2.75 (m, 2), 3.25-3.65 (m, 12), 3.90-4.10 (m, 6), 5.05 (m, 1), 7.63 (m, 2), 7.92 (dd, 1), 8.15-8.22 (m, 2), 9.38 (d, 1) ppm;

【0554】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(4-アミノカルボニルピペラジン-1-イル)キノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.23 (t, 3), 1.90-2.20 (m, 6), 2.43 (dd, 2), 2.65 (m, 1), 3.35-3.75 (m, 10), 4.05 (q, 2), 4.35 (m, 2), 5.18 (m, 1), 7.70 (dd, 1), 7.75 (s, 1), 7.98 (dd, 1), 8.18 (d, 1), 8.35 (d, 1), 8.78 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-(3-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)キノリン; NMR(CDCl₃) 1.26 (m, 6), 1.74-2.08 (m, 4), 2.22 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.82-2.98 (m, 2), 3.16 (m, 1), 3.40-3.82 (m, 13), 4.18 (q, 2), 5.27 (m, 1), 7.55 (t, 1), 7.70 (s, 1), 7.76 (t, 1), 8.03 (d, 1), 8.11 (d, 1), 9.01 (d, 1) ppm;

【0555】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-エトキシカルボニルピペラジン-1-

10

20

30

40

50

イル) キノリン; NMR(CDCl₃) 1.27 (m, 6), 1.78-2.08 (m, 4), 2.22 (m, 2), 2.57 (m, 2), 2.88 (m, 1), 3.07 (m, 1), 3.28 (m, 1), 3.40-3.82 (m, 10), 4.18 (q, 2), 5.29 (m, 1), 7.57 (t, 1), 7.73 (s, 1), 7.76 (t, 1), 8.05 (d, 1), 8.17 (d, 1), 9.24 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル)アミノキノリン; NMR(CD₃OD) 1.25 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.15 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.40-3.80 (m, 8), 3.90 (s, 2), 4.10 (q, 2), 5.20 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.50 (m, 1), 7.65 (m, 1), 7.85 (m, 1), 8.10 (m, 1) ppm;

【0556】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(メチル)(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.21 (t, 3), 1.95-2.16 (m, 2), 2.45 (dd, 2), 2.95 (s, 3), 3.34-3.80 (m, 13), 4.09 (q, 2), 4.20 (m, 1), 5.15 (m, 1), 7.60 (s, 1), 7.75 (dd, 1), 8.02 (dd, 1), 8.30-8.40 (m, 2), 9.65 (d, 1) ppm;

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(メチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノキノリン; NMR(DMSO-d₆) 1.21 (t, 3), 1.95-2.15 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.30-3.75 (m, 11), 3.90 (m, 2), 4.10 (m, 3), 5.15 (m, 1), 7.61 (m, 2), 7.98 (dd, 1), 8.30 (d, 1), 8.55 (d, 1), 9.75 (d, 1) ppm.

【0557】

D. 4mlのCH₃CN中、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(100mg、0.173mmol)の溶液に、メチルアクリレート(20μl、0.217mmol)、酢酸パラジウム(5mg、0.0173mmol)、パラジウムトリフェニルホスフィン(10mg、0.035mmol)及びDIEA(30μl、0.017mmol)を添加した。反応物を、85℃で25時間、加熱した。水性作業により、粗生成物を得、これを塩化メチレン(5.0ml)に溶解した。トリフルオロ酢酸(5.0ml)を、前記溶液に添加した。1時間後、反応混合物を、真空下で濃縮した。

【0558】

残留物を、水酸化リチウム(5ml、0.25M)に溶解した。6時間後、所望する生成物を、分離用HPLCにより精製し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-カルボキシエチル)キノリン(34mg)を得た; NMR(DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.80 (m, 1), 2.05 (m, 2), 3.15-3.63 (m, 8), 4.02 (q, 2), 5.05 (m, 1), 6.80 (d, 1), 7.75 (t, 1), 7.90 (t, 2), 8.20 (d, 1), 8.30-8.38 (m, 3), 8.99 (d, 1) ppm。

E. 類似する態様で、式(Iv)及び(Iw)の他の化合物を調製した。

【0559】

例15. 式(Ix)及び(Iy)の化合物

A. メタノール(40ml)中、2,4-ジカルボキシキノリン(1.085g, 5mmol)の混合物に、クロロトリメチルシラン(TMSCI)(1.41ml)を添加し、そして反応混合物を、一晩、攪拌した。反応混合物は、透明な溶液に変化した。溶媒を蒸発し、粗生成物2-カルボキシ-4-メトキシカルボニルキノリンを得た。THF(10ml)中、2-カルボキシ-4-メトキシカルボニルキノリン(151mg、0.65mmol)の溶液に、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(181mg、1.05当量)、EDCI(161mg、1.2当量)及びHOBt(75mg、1.1当量)を添加し、そして得られる反応混合物を一晩、攪拌した。

【0560】

反応混合物を真空下で蒸発し、粗生成物を得、これを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。有機層を蒸発した。CH₂Cl₂中、1%~3%メタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理によ

10

20

30

40

50

り、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル)キノリン(146mg)を得、これをトリフルオロ酢酸(TFA)及び CH_2Cl_2 (1:1、1.5ml)により処理し、そして得られる反応混合物を周囲温度で1時間、撹拌した。溶媒の蒸発により、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]-アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル)キノリン(74mg)を得た。

【0561】

これに、THF:水(2:1、2ml)及びLiOH(4当量)の混合物を添加した。得られる混合物を、周囲温度で1.5時間、撹拌した。pH値を、1NのHCl溶液により3~4の間に調節した。酢酸エチルによる有機層の抽出に続いて、溶媒を蒸発し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]-アミノカルボニル-4-カルボキシキノリン(39mg)を得た;NMR(CD_3OD) 1.25 (t, 3), 1.9 9 (m, 1), 2.2 (m, 1), 2.5 (m, 2), 3.4-3.9 (m, 8), 4.16 (q, 2), 5.25 (m, 1), 7.75 (m, 1), 7.86 (m, 1), 8.25 (m, 3)ppm。

10

【0562】

B. 他方では、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニル)キノリン(200mg, 0.359mmol)を、THF:水の溶媒(3:1、8ml)中、LiOH(2当量)により処理した。反応混合物を、周囲温度で5時間、撹拌した。pH値を、1NのHCl溶液により3~4に調節した。溶媒の蒸発、酢酸エチルによる抽出、水及び塩溶液による洗浄、続く、蒸発、及び100%酢酸エチル、酢酸エチル中、1~5%メタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-カルボキシキノリン(106mg)を得た。

20

【0563】

THF(10ml)中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-カルボキシキノリン(500mg, 0.922mmol)の溶液に、1-メチル5-tert-ブチルエステルグルタミン酸(300mg, 1.5当量)、EDCI(216mg, 1.2当量)、HOBt(140mg, 1.1当量)を添加し、そして得られる混合物を一晩、撹拌した。反応混合物を、真空下で蒸発し、粗生成物を得、これを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及び塩溶液により洗浄した。有機層を蒸発した。

30

【0564】

CH_2Cl_2 中、1%~3%メタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-[(1-(メトキシカルボニル)-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル]キノリン(387mg)を得た;NMR(CDCl_3) 1.28 (t, 3), 1.40 (s, 9), 1.47 (s, 9), 1.83 (m, 1), 2.16 (m, 2), 2.35-2.50 (m, 5), 3.5-3.76 (m, 8), 3.8 (s, 3), 4.18 (q, 2), 4.85 (m, 1), 5.35 (m, 1), 7.15 (d, 1), 7.65 (m, 1), 7.80 (m, 1), 8.20 (d, 1), 8.30 (d, 1), 8.35 (s, 1), 8.70 (d, 1)ppm。

40

【0565】

C. 2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-[(1-(メトキシカルボニル)-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル]キノリン(170mg, 0.229mmol)を、THF:水(3:1、12ml)の溶液中、LiOH(2.0当量)により処理した。反応混合物を、周囲温度で5時間、撹拌した。反応混合物のpH値を、1NのHCl溶液により3~4に調節した。反応混合物を真空下で蒸発し、

50

粗生成物を得、これを酢酸エチルに溶解し、水及び塩溶液により洗浄した。

【0566】

溶媒を蒸発し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-[(1-カルボキシ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル]キノリン(150mg)を得た；NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 1.40 (s, 9), 1.50 (s, 9), 1.90 (m, 1), 2.15 (m, 2), 2.30-2.50 (m, 5), 3.45-3.90 (m, 8), 4.18 (q, 2), 4.75 (m, 1), 5.25 (m, 1), 7.75 (m, 1), 7.90 (m, 1), 8.25 (m, 3)ppm。

【0567】

D. 他方では、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-[(1-(メトキシカルボニル)-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル]キノリン(41mg、0.055mモル)を、トリフルオロ酢酸：塩化メチレン(1：1、0.6ml)により、周囲温度で2時間、処理した。反応混合物蒸発、続く塩化メチレンによる希釈、及び溶媒の反復した蒸発により、トリフルオロ酢酸塩として、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル]-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-[(1-(メトキシカルボニル)-3-カルボキシプロピル)アミノカルボニル]キノリン(40mg)を得た；NMR(CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.95 (m, 1), 2.18 (m, 2), 2.40 (m, 1), 2.45-2.55 (m, 4), 3.45-3.92 (m, 11), 4.16 (q, 2), 4.80 (m, 1), 4.25 (m, 1), 7.72 (t, 1), 7.86 (t, 1), 8.2-8.26 (m, 3) ppm。

【0568】

E. 他方では、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-[(1-カルボキシ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)アミノカルボニル]キノリン(136mg、0.187mモル)を、トリフルオロ酢酸：塩化メチレン(1：1、1.2ml)により、周囲温度で1時間、処理した。溶媒を蒸発し、そして得られる残留物を、塩化メチレンにより希釈し、続いて溶媒を蒸発し、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-[(1,3-ジカルボキシプロピル)アミノカルボニル]キノリン(112mg)を得た；NMR(CD₃OD) 1.20 (m, 3), 1.90 (m, 1), 2.10 (m, 2), 2.30-2.50 (m, 5), 2.40-3.80 (m, 8), 4.10 (m, 2), 4.70 (m, 1), 5.18 (m, 1), 7.60 (m, 1), 7.80 (m, 1), 8.20 (m, 3)ppm。

【0569】

F. 上記と類似する態様で、本発明の次の化合物を製造した：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-(メトキシカルボニルメチル)アミノカルボニルキノリン；NMR(CDCI₃) 1.30 (t, 3), 1.50 (s, 9), 1.85 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.55-3.80 (m, 8), 3.85 (s, 3), 4.20 (q, 2), 4.38 (d, 2), 5.35 (m, 1), 7.20 (d, 1), 7.70 (m, 1), 7.85 (m, 1), 8.20 (d, 1), 8.35 (d, 1), 8.38 (s, 1), 8.65 (m, 1) ppm；

【0570】

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]-アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル)アミノカルボニルキノリン；NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 1.50 (s, 9), 1.90 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.50 (m, 2), 3.45-3.92 (m, 8), 4.18 (q, 2), 4.25 (s, 2), 5.25 (m, 1), 7.75 (m, 1), 7.90 (m, 1), 8.25-8.32 (m, 3) ppm；及び

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(カルボキシメチル)アミノカルボニルキノリン；NMR(CD₃OD) 1.30 (t, 3), 1.95 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.50 (m, 2), 3.45-3.90

10

20

30

40

50

(m, 8), 4.18 (q, 2), 4.22 (s, 2), 5.25 (m, 1), 7.75 (m, 1), 7.85 (m, 1), 8.25 (m, 3) ppm.

【0571】

例16. 式(Iz)の化合物

A. DMF (3ml) 中、2-カルボキシ-7-クロロ-4-メルカプトキノリンHCl塩 (75mg、0.31mmol) の溶液に、MeI (0.0425ml、2.5当量) 及び炭酸セシウム (340mg、3.5当量) を添加した。得られる反応混合物を、70°Cで一晩、攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルにより希釈し、そして水、塩溶液により洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を蒸発した。塩化メチレン中、1~2%メタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、2-(メトキシカルボニル)-7-クロロ-4-メチルチオキノリン (40mg) を得た。2-(メトキシカルボニル)-7-クロロ-4-メチルチオキノリン (40mg) に、THF:水 (2:1、2ml) 及びLiOH (10mg、1.5当量) を添加した。反応混合物を、2時間、攪拌した。pHを、1NのHClにより4.5に調節した。

10

【0572】

酢酸エチルによる抽出、塩溶液による洗浄、硫酸ナトリウム上での乾燥及び蒸発により、2-カルボキシ-7-クロロ-4-メチルチオキノリン (29mg) を得た。THF (6ml) 及びDMF (1ml) 中、2-カルボキシ-7-クロロ-4-メチルチオキノリン (29mg) の溶液に、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン (46mg、1.1当量)、EDCI (28mg、1.2当量) 及びHOBt (18mg、1.1当量) を添加した。得られる反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発し、粗生成物を得、これを酢酸エチル溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム、及び塩溶液により洗浄した。有機層を蒸発した。

20

【0573】

CH₂Cl₂中、1~3%メタノールによるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-クロロ-4-(メチルチオ)キノリン (36mg) を得た。その生成物 (32mg) を、TFA:CH₂Cl₂ (1:1、1ml) により周囲温度で2時間、処理した。次に、溶媒を蒸発し、所望する生成物、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-クロロ-4-(メチルチオ)キノリンを得た；NMR (CDCl₃) 1.35 (t, 3), 2.10 (m, 1), 2.25 (m, 1), 2.55 (m, 2), 2.7 (s, 3), 3.4-3.9 (m, 8), 4.2 (q, 2), 5.3 (m, 1), 7.55 (d, 1), 7.9 (s, 1), 8.02 (d, 1), 8.15 (s, 1) ppm。

30

【0574】

B. 類似する態様で、次の化学物を製造した：

2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-5,7-ジクロロ-4-(メチルチオ)キノリン；NMR (CDCl₃) 1.30 (t, 3), 2.0 (m, 1), 2.20 (m, 1), 2.55 (m, 2), 2.60 (s, 3), 3.40-3.80 (m, 8), 4.15 (q, 2), 5.30 (m, 1), 7.60 (s, 1), 7.90 (s, 1), 8.05 (s, 1), 9.05 (m, 1) ppm。

40

【0575】

例17. 受容体結合研究

血小板アデノシン二リン酸 (“ADP”) 受容体を結合する本発明の化合物の能力を、ヒト洗浄された血小板及びラット洗浄された血小板を用いて、置換アッセイにより試験した。

【0576】

方法：

古い血小板濃縮物を、地方の血液銀行から購入した。その血小板濃縮物を、680gで10分間、回転せしめ、そして得られるペレットを、2%酸クエン酸塩デキストロース (ACD) により補充された変性Tyrode's緩衝液 (135mMのNaCl、3.6mlのKCl、1.8mMのMgCl₂、9mM

50

のHEPES、0.18mg/mlのBSA、4.5mMのグルコース、pH6.6)において再懸濁した。この血小板懸濁液を、680gで10分間、回転せしめ、そして最終ペレットを、血小板結合緩衝液(20mMのトリス緩衝液、pH7.5、140mMのNaCl、2mMのMgCl₂、1mMのEDTA、0.1%BSA、5mMのグルコース、2μg/mlのアプロチニン及び2μg/mlのロイペクチン)において再懸濁した。

【0577】

血小板を、例13に記載のようにしてラット完全血液から単離し、そして最終ペレットを血小板結合緩衝液に再懸濁した。ラット血小板に結合するための血小板数(5×10⁶/ウェル)を、ヒト血小板に結合するための血小板の数(4~6×10⁶/ウェル)に標準化した。

結合反応を、[³³P]-2-メチルチオ-ADP(0.3~0.5nM)、試験化合物及び洗浄された血小板を96-ウェルプレートにおいて混合することによって開始した。反応を、一定の振盪下で60分間、周囲温度で維持し、そして96-ウェル、ガラス-フィルター(GFC)フィルタープレート上へのファースト-濾過により停止し、続いて氷冷却された50mMのトリス緩衝液(pH7.5)により5度、洗浄した。フィルターに結合される[³³P]-2-メチルチオ-ADPの量を、シンチレーション計数計により測定した。非特異的結合を、10μMのラベルされていない2-メチルチオ-ADPの存在下で決定した。競争研究を、単一濃度の[³³P]-2-メチルチオ-ADP(0.3nM)及び種々の濃度の試験化合物を用いて行った。

【0578】

結果:

本発明の化合物は、このアッセイにおいて試験される場合、ヒト血小板ADP受容体及びラット血小板ADP受容体に結合する[³³P]-2-メチルチオ-ADPの結合を阻害するそれらの能力を示した。

【0579】

例18. ADP-誘発された凝固インビトロ研究

本発明の化合物を、ヒト及びラット洗浄された血小板を用いて、血小板ADP受容体の機能的アンタゴニストとして評価した。

【0580】

方法:

ヒト静脈血液を、健康な薬剤を摂取していない志願者から、1/6体積の3.2%酸/クエン酸塩/デキストロース中に採取した。Nembutalにより麻酔されたラットからの完全な血液を、腹部大動脈から1/10体積の3.8%酸/クエン酸塩/デキストロース中に採取した。血小板に富んでいる血漿(PRP)を、800gで3~4回連続して、1.5分の間隔で、遠心分離により調製し、ここで個々の回転の後、PRPは除去された。他方では、いくらかのPRP調製は、100gでの15分間の遠心分離により行われた。洗浄された血小板は、680gでの15分間の遠心分離により行われた。

【0581】

洗浄された血小板は、680gでの15分間の遠心分離によりPRPから調製され、そして血小板ペレットは、10%ACD溶液により補充されたTyrode's緩衝液(137mMのNaCl、2.7mMのKCl、12mMのNaHCO₂、0.42mMのNaH₂PO₄、1mMのMgCl₂、2mMのCaCl₂、0.35%BSA、5.5mMのグルコース、5mMのHEPES、pH7.35)に再懸濁された。血小板は、それらの酢酸条件下で合計2度、洗浄され、そして血小板ペレットは、周囲温度で680gで15分間の遠心分離により集められた。最終血小板ペレットを、0.02単位/mlのアピラーゼを含むTyrode's緩衝液において、2×10⁸の血小板/mlで再懸濁した。この血小板懸濁液を、研究の少なくとも30分間、37度で維持した。

【0582】

ADP-誘発された凝固の阻害を、4-チャンネル凝固計において37℃で測定した。血小板懸濁液(0.5ml)を、1200rpmで攪拌した。ヒトフィブリノーゲン(400μg)を、時間ゼロで1分間、添加し、続いてアンタゴニストの存在又は不在下で2分間のプレインキュベーションを行なった。血小板凝固を、ヒト血小板において10又は31.6μMのADP(最大下応答)、又はラット血小板において3又は10μMのADP(最大下応答)の添加により誘発し、そして5分間モニターした。ADP-誘発された凝固を、Tyrode's緩衝液対照に比較して、

光伝達率（%T）の上昇性を測定することによって定量化した。IC₅₀値は、4-パラメーター等式を用いて決定された。

【0583】

結果：

本発明の化合物は、このアッセイにおいて試験される場合、ヒト及びラット洗浄された血小板においてADP-誘発された血小板凝固をインビトロで阻害する能力を示した。

【0584】

例19. 効力アッセイ

本発明の化合物による血栓の阻害を、動脈-動脈（A-V）シャントモデルにおいて評価した。

【0585】

方法：

雄のSprague-Dawleyラット（350-400g、10-18匹/グループ）を、Nembutalにより麻酔をした（65mg/kg, i. p.）。左頸動脈及び右頸静脈に、PE-50管（8cm、シリコーン処理された）の一部をそれぞれカニューレ挿入した。麻酔の50分後、動脈及び静脈カテーテルを、コラーゲン（Horn, 100 µg/ml）により被覆された絹糸（6-0の絹縫合糸、10cm）を含むシャント管（Tygon S-50-HL, 6cm）の一部により連結した。血液を、A-Vシャントを通して10分間、流した。絹糸上に付着する血栓の量を、乾量として測定した（周囲温度で24時間）。本発明の化合物（1, 3及び10mg/kg）（適切な塩形としての）又はビークル（塩溶液において15%DMSO, 1ml/kg）を、A-Vシャントの5分前、頸静脈カテーテル5を通して注入した。血液サンプル（1ml）を、本発明の化合物のエキスビボ血小板凝集及び血漿レベルの測定のために、投与の直前及びA-Vシャントの最終で採取した。

【0586】

例20.

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、経口投与のための代表的な医薬組成物の調製を示す。

A. 成分	%wt/wt
本発明の化合物	20.0%
ラクトース	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

上記成分を、それぞれ100mgを含む、硬質シェルゼラチンカプセル中に混合し、そして分散し、1つのカプセルは、合計の毎日の投与量に近づける。

【0587】

B. 成分	%wt/wt
本発明の化合物	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.9%
澱粉	8.6%
ラクトース	69.6%
PVP（ポリビニルピロリジン）	0.9%

ステアリン酸マグネシウムを除く上記成分を組合し、そして粒質化液体として水を用いて粒質化した。次に、その配合物を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムと共に混合し、そして適切な錠剤化機械により錠剤に形成した。

【0588】

C. 成分	
本発明の化合物	0.1g
プロピレングリコース	20.0g
ポリエチレングリコール460	20.0g
ポリソルベート80	1.0g
水	100mg（十分な量）

本発明の化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400及びポリソル

10

20

30

40

50

ベート80に溶解した。次に、十分な量の水を、攪拌しながら添加し、100mlの溶液を得、これを濾過し、そしてビンに詰めた。

【0589】

D. 成分	%wt/wt
本発明の化合物	20.0%
ピーナツ油	78.0%
Span 60	2.0%

上記成分を溶融し、混合し、そして軟質弾性カプセル中に充填する。

【0590】

E. 成分	%wt/wt
本発明の化合物	1.0%
メチル又はカルボキシメチルセルロース	2.0%
0.9%塩溶液	100ml (十分な量)

本発明の化合物を、セルロース/塩溶液に溶解し、濾過し、そして使用のためにビン詰めした。

【0591】

例21.

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、非経口投与のための代表的な医薬組成物の調製を示す。

成分

本発明の化合物	0.02g
プロピレングリコール	20.0g
ポリエチレングリコール400	20.0g
ポリソルベート80	1.0g
0.9%塩溶液	100ml (十分な量)

本発明の化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400及びポリソルベート80に溶解する。次に、十分な量の0.9%塩溶液を、攪拌しながら添加し、I.V.溶液100mlを調製し、これを0.2 μ mの膜フィルターを通して濾過し、そして滅菌条件下でパッケージする。

【0592】

例22.

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、坐剤形での代表的な医薬組成物の調製を示す：

成分

成分	%wt/wt
本発明の化合物	1.0%
ポリエチレングリコール1000	74.5%
ポリエチレングリコール4000	24.5%

前記成分と一緒に溶融し、そして蒸気槽上で混合し、そして合計2.5gの重量を含む鋳型中に注ぐ。

【0593】

例23.

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、吸入のための代表的な医薬組成物の調製を示す：

成分

成分	%wt/wt
超微粉碎された本発明の化合物	1.0%
超微粉碎されたラクトース	99.0%

上記成分を、微粉碎し、混合し、そして供給ポンプを備えた吸入器にパッケージングする。

【0594】

例24.

10

20

30

40

50

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、噴霧化された形での代表的な医薬組成物の調製を示す：

<u>成分</u>	<u>%wt/wt</u>
本発明の化合物	0.005%
水	89.995%
エタノール	10.000%

本発明の化合物をエタノールに溶解し、そして水と共にブレンドする。次に、この配合物を、供給ポンプを備えたネブライザーにパッケージングする。

【0595】

例25.

10

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、エアロゾル形での代表的な医薬組成物の調製を示す：

<u>成分</u>	<u>%wt/wt</u>
本発明の化合物	0.10%
噴射剤	98.90%
オレイン酸	1.00%

本発明の化合物を、オレイン酸及び噴射剤において分散する。得られる混合物を、計量弁を備えたエアロゾル容器中に注ぐ。

【0596】

本発明は、その特定の態様により記載されてきたが、種々の変更が本発明の範囲内で行なわれ得ることは、当業者により理解されるべきである。さらに、多くの修飾が、特定の状況、材料、組成物、方法、工程段階、目的物、本発明の範囲を適合するために行なわれ得る。すべてのそのような修飾は、本発明の範囲内である。

20

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | |
|----------------|-----------|----------------|
| C O 7 D 405/14 | (2006.01) | C O 7 D 405/14 |
| C O 7 D 409/12 | (2006.01) | C O 7 D 409/12 |
| C O 7 D 413/12 | (2006.01) | C O 7 D 413/12 |
| C O 7 D 417/12 | (2006.01) | C O 7 D 417/12 |
- (72)発明者 ブライアント, ジュディ エー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 9 4 1, ミル バレー, フォレスト ラン 3 1 8
- (72)発明者 バックマン, ブラッド オー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 6 0 2, オークランド, レイマート ブールバード 2 0 4 2
- (72)発明者 イスラム, イマドゥル
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 7, ヘルクレス, カプライス サークル 1 6 5
- (72)発明者 モハン, ラジュ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンシニタス, カミニト リカルド 3 1 2 5
- (72)発明者 モーリッシー, マイケル エム.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 8 0 6, ダンビル, アルタ ビスタ ウェイ 1 2 9
- (72)発明者 ウェイ, グオ ピン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 8 3, サン ラモン, ビスタ ポイント サークル 1 1 0 5
- (72)発明者 シュウ, ウェイ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 2 6, ダンビル, グラスゴー サークル 3 2 7
- (72)発明者 ユアン, シェンドン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 7, ヘルクレス, フォレスト ラン 7 0 8

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第00/076971 (WO, A1)
国際公開第99/036425 (WO, A1)
国際公開第01/036421 (WO, A1)
国際公開第99/065500 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07D 215/00
 - C07D 295/00
 - C07D 307/00
 - C07D 401/00
 - C07D 405/00
 - C07D 409/00
 - C07D 413/00
 - C07D 417/00
 - A61K 31/33-33/44
 - A61P 1/00-43/00
 - CAPLUS/REGISTRY(STN)